

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Steffen Massberg



**Einfluss der klinischen Manifestation der koronaren
Herzerkrankung auf den frühen intravaskulären
Heilungsprozess nach Implantation von
bioresorbierbaren Koronarstents**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Maximilian Wenzler
aus Landshut

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Julinda Mehilli

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Sven Peterß
Priv.-Doz. Dr. med. Johannes Rieber

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Moritz Baquet
Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Brenner

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 11.04.2019

„Die Medizin ist die vornehmste aller Wissenschaften.“

Hippokrates von Kos

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Abkürzungsverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	v
Tabellenverzeichnis	vi
I. Einleitung	1
1.1 Koronare Herzerkrankung.....	1
1.1.1 Hintergrund.....	1
1.1.2 Definition.....	2
1.1.3 Klinische Einteilung	2
1.1.4 Ätiologie und Pathophysiologie	3
1.1.5 Diagnostik.....	5
1.1.6 Therapie	8
1.1.6.1 Medikamentöse Therapie	8
1.1.6.2 Revaskularisationstherapie	10
1.1.6.3 Weitere Therapieoptionen	13
1.2 Stents.....	13
1.2.1 Definition und Funktion	13
1.2.2 Entstehungsgeschichte.....	14
1.2.3 Form, Funktion und Limitation	15
1.2.3.1 Baremetal Stents.....	16
1.2.3.2 Drug-Eluting Stents.....	17
1.2.3.3 Bioresorbierbare Stents	18
1.3 Intrakoronare Bildgebung	23
1.3.1 Intravaskulärer Ultraschall	23
1.3.2 Optische Kohärenztomographie	24
II. Zielsetzung	29

III. Material und Methoden	30
3.1 Studienaufbau und Patientenkollektiv	30
3.2 Studien-Stent.....	31
3.3 Koronarintervention	31
3.4 Analyse der optischen Kohärenztomographie	33
3.4.1 Quantitative Auswertung	35
3.4.2 Qualitative Auswertung	39
3.5 Analyse der quantitativen koronaren Angiographie (QCA)	41
3.6 Statistische Auswertung	42
3.7 Definitionen der Methodik.....	43
IV. Ergebnisse.....	46
4.1 Baseline	46
4.2 Follow-Up	48
4.2.1 OCT-Ergebnisse	48
4.2.2 QCA-Ergebnisse	50
V. Diskussion	52
5.1 In-Stent-Thrombose	53
5.2 Vergleich von ACS und SAP	54
5.3 Klinische Relevanz.....	57
5.4 Zusammenführung	58
5.5 Limitierung.....	58
VI. Zusammenfassung	59
VII. Literaturverzeichnis	60
VIII. Danksagung.....	69
IX. Lebenslauf	70
X. Eidesstattliche Versicherung	71

Abkürzungsverzeichnis

<i>ACC</i>	-	<i>American College of Cardiology</i>
ACS	-	Akutes Koronarsyndrom (acute coronary syndrom)
ACT	-	Activated Clotting Time = aktivierte Gerinnungszeit
<i>AHA</i>	-	<i>American Heart Association</i>
AP	-	Angina pectoris
ASS	-	Acetylsalicylsäure
BMS	-	Baremetal Stent
BVS	-	Biovascular Scaffold / bioresorbierbarer Stent
CABG	-	Coronary Artery Bypass Graft
CK	-	Kreatinkinase (creatine kinase)
CT	-	Computertomographie
DES	-	Drug-Eluting Stent
EES	-	Everolimus-Eluting Stent
<i>ESC</i>	-	<i>European Society of Cardiology</i>
FD-OCT	-	Fourier Domain basierte optische Kohärenztomographie = OFDI
IVUS	-	Intravaskulärer Ultraschall
KHK	-	Koronare Herzkrankheit / Herzerkrankung
LVEF	-	Left Ventricular Ejection Fraktion
MACE	-	Major Adverse Cardiac Events
MR(T)	-	Magnet-Resonanz-(Tomographie)

NSTEMI	-	Non-ST-Hebungsinfarkt
NYHA	-	New York Heart Association
OCT	-	Optische Kohärenztomographie
OFDI	-	optical frequency domain Imaging (OFDI) = FD-OCT
PCI	-	perkutane koronare Intervention
PDLLA	-	Poly- D,L-Lactic acid / Säure
PLLA	-	poly- L-lactic acid / Säure
<i>PROCAM</i>	-	<i>Prospective Cardiovascular Münster Study</i>
PTCA	-	perkutane transluminale koronare Angioplastie
QCA	-	Quantitative Coronary Angiography
SAP	-	stabile Angina pectoris
STEMI	-	ST-Hebungsinfarkt (Infarkt mit Hebung der ST-Strecke im EKG)
TCFA	-	Thin capped Fibroatheroma
TD-OCT	-	Time-Domain basierte optische Kohärenztomographie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Todesursachen nach Manifestationsarten 2015	1
Abbildung 2: Manifestationsarten der KHK.....	3
Abbildung 3: Pathogenese der Atherosklerose	4
Abbildung 4: ESC-Guidelines zum Vorgehen bei stabiler KHK.....	6
Abbildung 5: ESC-Schema zur medikamentösen Therapie bei stabiler KHK	9
Abbildung 6: ESC-Schema zum therapeutischen Vorgehen bei Ischämie bzw. STEMI	11
Abbildung 7: ESC-Entscheidungsalgorithmus über Methodik der Revaskularisation nach Patientengruppe	12
Abbildung 8: Ballonangioplastie und Stent-Implantation.....	14
Abbildung 9: Baremetal Stent.....	16
Abbildung 10: Bioresorbierbarer Magnesium Stent (BIOTRONIK, Berlin, Deutschland)	19
Abbildung 11: Exemplarischer schematischer Aufbau eines Absorbstents	20
Abbildung 12: Bioresorbierbare Stents - BVS	21
Abbildung 13: Beispielabbildung eines intravaskulären Ultraschalls der linken Koronararterie.....	24
Abbildung 14: Schematische Darstellung der OCT-Funktionsweise.....	26
Abbildung 15: Beispielabbildungen der optischen Kohärenztomographie einer Herzkranzarterie	28
Abbildung 16: Lunawave® OCT-System	33
Abbildung 17: Kalibrierung des Katheters im OCT-Querschnitt.....	34
Abbildung 18: Lumenmarkierung im OCT-Querschnitt	36
Abbildung 19: Quantitative OCT-Analyse-Methodik	37
Abbildung 20: Schema der qualitativen Strut-Differenzierung.....	39
Abbildung 21: Qualitative OCT-Analyse Methodik.....	40
Abbildung 22: Resultate der qualitativen OCT-Analyse	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich verschiedener intravaskulärer Bildgebungsverfahren.....	27
Tabelle 2: Klinische und prozedurale Baseline Kriterien.....	47
Tabelle 3: OCT Analyse nach 6 - 8 Wochen Follow-Up	49
Tabelle 4: Quantitative koronare Angiographie-Messungen.....	51

I. Einleitung

1.1 Koronare Herzerkrankung

1.1.1 Hintergrund

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen nach wie vor eine der relevantesten gesundheitlichen Bedrohungen unserer Zeit dar. Dem Robert-Koch-Institut zufolge erkranken 9,3 % der 40 - 79 Jährigen in Deutschland im Laufe ihres Lebens an der koronaren Herzerkrankung – auch bezeichnet als koronare Herzkrankheit (KHK). 4,7 % der gleichen Patientengruppe erleiden einen Herzinfarkt. [15]

Auch ein Blick auf die jährlichen Sterbefälle in Deutschland bestätigt die Bedeutsamkeit und Aktualität des Themas: Einem Bericht des statistischen Bundesamtes Wiesbaden zufolge verstarben in Deutschland im Jahr 2015 insgesamt 925.200 Menschen. Davon erlagen allein 356.616 Personen einer Kreislauferkrankung, wofür in 50.948 Fällen ein Myokardinfarkt ursächlich war: eine Manifestationen der KHK, vgl. Abbildung 1. [10]

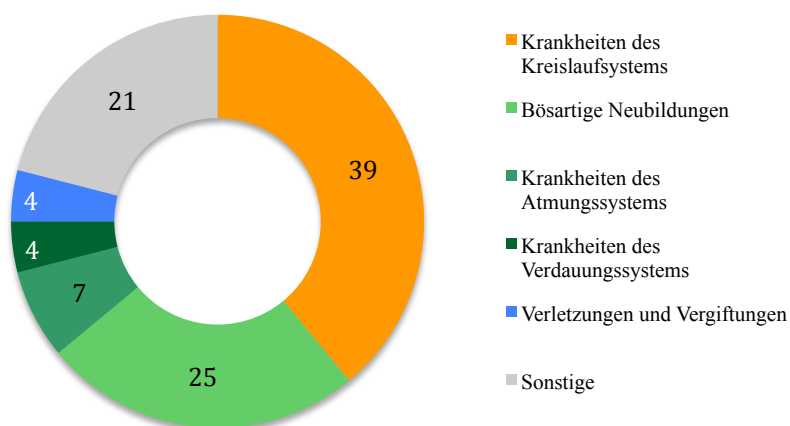


Abbildung 1: Todesursachen nach Krankheitsarten 2015

Anteile in Prozent; Abbildung modifiziert nach [10].

(Destatis), Statistisches Bundesamt *Todesursachen nach Krankheitsarten 2015*. 2017

Bei Betrachtung internationaler Ergebnisse stellt man fest, dass innerhalb der Jahre 1990 bis 2010 im Rahmen alterskorrigierter Patientengruppen eine Reduktion der kardialen Sterbefälle von knapp 20 % erreicht wurde. Absolut und ohne Alterskorrektur gesehen jedoch stieg die weltweite Anzahl an KHK verursachten Todesfällen von 5,2 Millionen im Jahr 1990 auf 7,0 Millionen im Jahr 2010 an. Die KHK ist nach wie vor weltweite Todesursache Nummer Eins [16].

Zum kontinuierlichen medizinischen Fortschritt muss dem besseren Verständnis und der Optimierung der Behandlung bzw. Prävention der koronaren Herzkrankheit weiterhin höchste Aufmerksamkeit gewidmet werden.

1.1.2 Definition

Die Bundesärztekammer definierte im Dezember 2014 den Begriff der KHK wie folgt:

„Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzarterien. Sie führt häufig zu einem Missverhältnis zwischen Sauerstoffbedarf und Sauerstoffangebot im Herzmuskel. Eine KHK ist mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko verbunden. Bei häufigem Auftreten von Angina-pectoris-Beschwerden ist die Lebensqualität vermindert.“ [9]

Bei der Atherosklerose handelt es sich um eine Ablagerung von Fett, Kohlenhydraten, Blut oder anderen Substanzen in der Gefäßintima. Arteriosklerose im Gegensatz dazu bezeichnet eine generelle Verfestigung der Arterienwand aufgrund verschiedenartiger Ursachen und stellt somit eine übergeordnete Kategorie dar. [17]

1.1.3 Klinische Einteilung

Die Differenzierung der verschiedenen Manifestationsarten der KHK und insbesondere deren Schweregrade ist von großer Bedeutung. Dabei wird im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit nur ein relevant gekürzter Auszug präsentiert.

Die KHK stellt sich als stabile Angina pectoris (SAP) oder akutes Koronarsyndrom (ACS) dar. Letzteres lässt sich weiter unterteilen in die instabile Angina pectoris, den akuten Myokardinfarkt, oder den plötzlichen Herztod. Der akute Myokardinfarkt ist mit

I. Einleitung

einem Anstieg von Troponin verbunden und wird je nach EKG-Muster in einen Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) bzw. einen ST-Streckenhebungsinfarkt (STEMI) unterschieden, vgl. Abbildung 2.

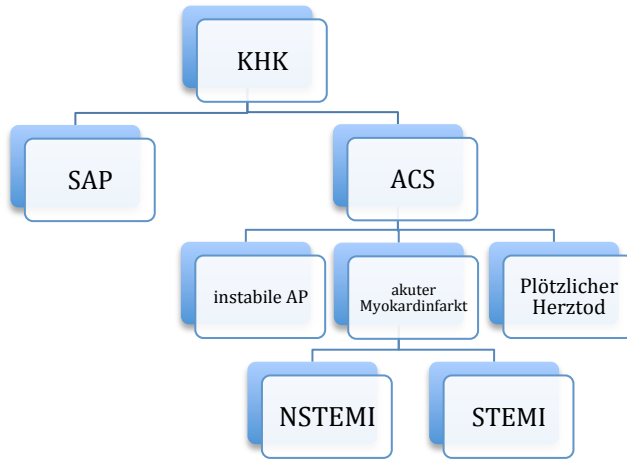


Abbildung 2: Manifestationsarten der KHK [9]

Differenzierung der Auftrittsformen der koronaren Herzerkrankung (KHK) in stabile Angina pectoris (SAP), akutes Koronarsyndrom (ACS) und weitere Unterteilungen.

Für die KHK symptomatisch sind Atemnot, ein Druckgefühl auf der Brust und Synkopen. Angina pectoris präsentiert sich häufig mit retrosternalem Brustschmerz ausgelöst durch körperliche oder psychische Belastung. Je nach Verlaufsform klingt diese durch körperliche Ruhe wieder ab (SAP), nimmt in ihrer Intensität weiter zu (instabile AP), oder resultiert in einen Myokardinfarkt. [18, 19]

1.1.4 Ätiologie und Pathophysiologie

Basierend auf der *Prospective Cardiovascular Münster Study (PROCAM-Studie)* wurden eine Reihe unabhängiger Risikofaktoren ermittelt, die zur Entstehung der KHK maßgeblich beitragen:

- Lebensalter
- Geschlecht
- Erhöhung der LDL-Cholesterin-Werte
- Erniedrigung der HDL-Cholesterin-Werte
- Nikotinabusus
- Positive Familienanamnese
- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus

I. Einleitung

Unter Einbezug dieser Faktoren und den Werten ihrer Variablen entsprechender Scores wurde ein Algorithmus zur Risikoberechnung für akute kardiovaskuläre Ereignisse entwickelt. [20]

Pathogenetisch gesehen kommt es aufgrund einer Endotheldysfunktion nach chronischer Belastung zur Einwanderung glatter Muskelzellen, Entzündungszellen und Lipiden in die Gefäßintima. Letztere werden von den Makrophagen absorbiert und bilden sog. Schaumzellen. Durch fibrotische, degenerative und nekrotische Veränderungen entstehen Plaques, vgl. Abbildung 3. Ab einem bestimmten Ausmaß resultieren diese einerseits in einer Gefäßverengung und konsekutiv in AP Beschwerden. Instabile Plaques mit einer stark ausgedünnten fibrösen Kappe können rupturieren verbunden mit der Freisetzung von thrombogenem Material, was zu Gefäßverschlüssen in distalen Koronarsegmenten führt (ACS). [18, 21]

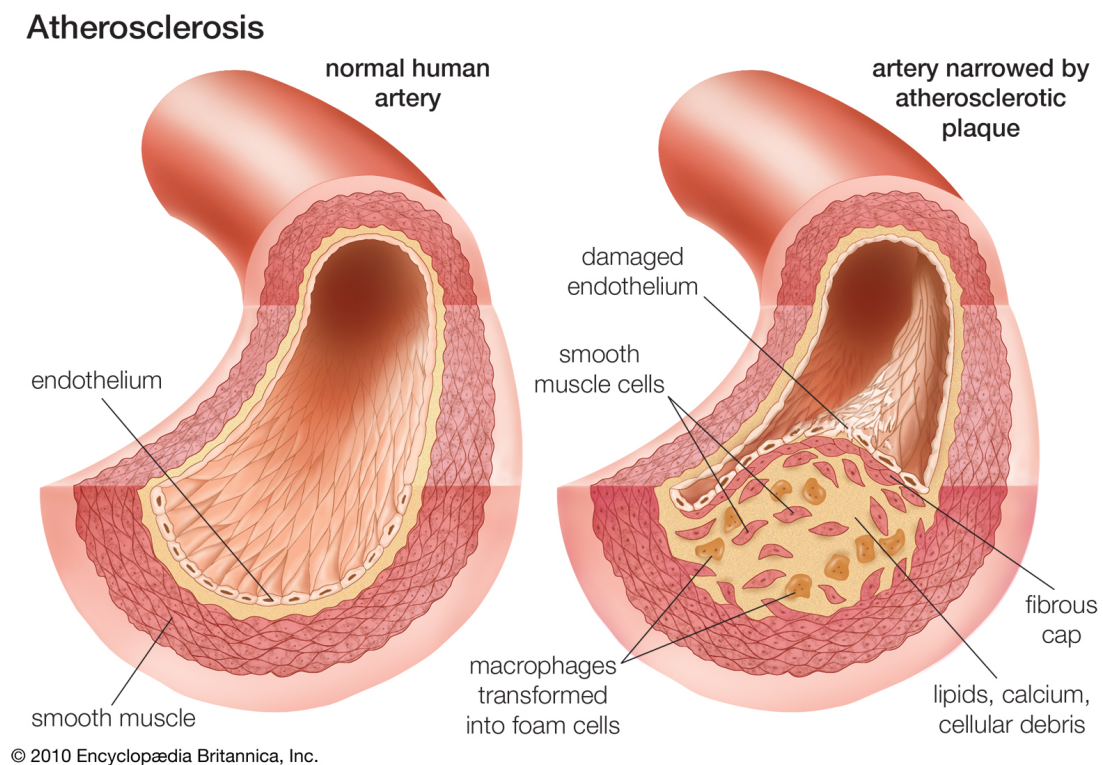


Abbildung 3: Pathogenese der Atherosklerose [11]

Visualisierung eines Gefäßanschnittes. Entstehung eines Plaques in der Gefäßintima (zwischen Endothel und Muskelzellschicht). Oberflächliche Endothelschädigung führt zu Schaumzellenbildung aus Makrophagen.

Reprinted with permission from The Editors of Encyclopædia Britannica: atherosclerosis. Encyclopædia Britannica; 2007 / 2010

Die Verengung der Herzkranzarterien aufgrund vorherrschender Arteriosklerose führt zur Minderperfusion im Herzen. Die Durchblutung in selbigem nimmt ab, es kommt zu Sauerstoffmangel und Insuffizienz – das Herz verliert an Pumpleistung, was weitreichende Konsequenzen hat. Es folgen verminderte Leistungsfähigkeit und übrige bereits oben erwähnte Symptome wie Atemnot oder bei höhergradigen Stenosen auch AP-Beschwerden bei Belastung oder in Ruhe. [18, 21]

1.1.5 Diagnostik

Neben Anamnese und körperlicher Untersuchung dienen der Basisdiagnostik vor allem apparative Verfahren, wie die Bestimmung der Laborparameter (CK, CK-MB, Troponin) im Blutbild, die Blutdruckmessung oder die Elektrokardiographie [9, 21].

Zur spezialisierten kardiologischen Befundermittlung existieren diverse apparative Methodiken: Mittels Echokardiographie können beispielsweise die linksventrikuläre Pumpfunktion sowie Wandbewegungsstörungen des Herzens ermittelt werden. Ergometrie, kardiale MRT oder Myokardszintigraphie ermöglichen Ischämie-Beurteilungen des Herzmuskels unter Belastung. [21]

Ferner spielt die bildgebende Diagnostik zur Beurteilung der Koronararterien eine entscheidende Rolle in der (Früh-)Erkennung: Sowohl die Mehrschicht-CT, als auch (mit Einschränkungen) die MR-Angiographie erlauben eine Abbildung der Herzkranzgefäße [21]. Den Goldstandard hierfür stellt allerdings die Koronarangiographie mittels Herzkatheter dar [18], welche darüber hinaus – sofern erforderlich – die Möglichkeit der anschließenden Intervention bietet.

Komplexe Algorithmen der Diagnostik und nachfolgender Vorgehensweisen – bereitgestellt durch die Guidelines der *European Society of Cardiology (ESC)* – sind den folgenden Abbildungen 4 - 7 (aus den Kapiteln 1.1.5 & 1.1.6) zu entnehmen. Die Abbildungen der Guidelines wurden in ihrer Originalform wiedergegeben und sollen hier in erster Linie zur Veranschaulichung der Abläufe und ihrer Reihenfolge dienen. Im Text selbst wird weniger auf diese Algorithmen eingegangen als vielmehr einige Auszüge daraus eingehender präsentiert und erläutert.

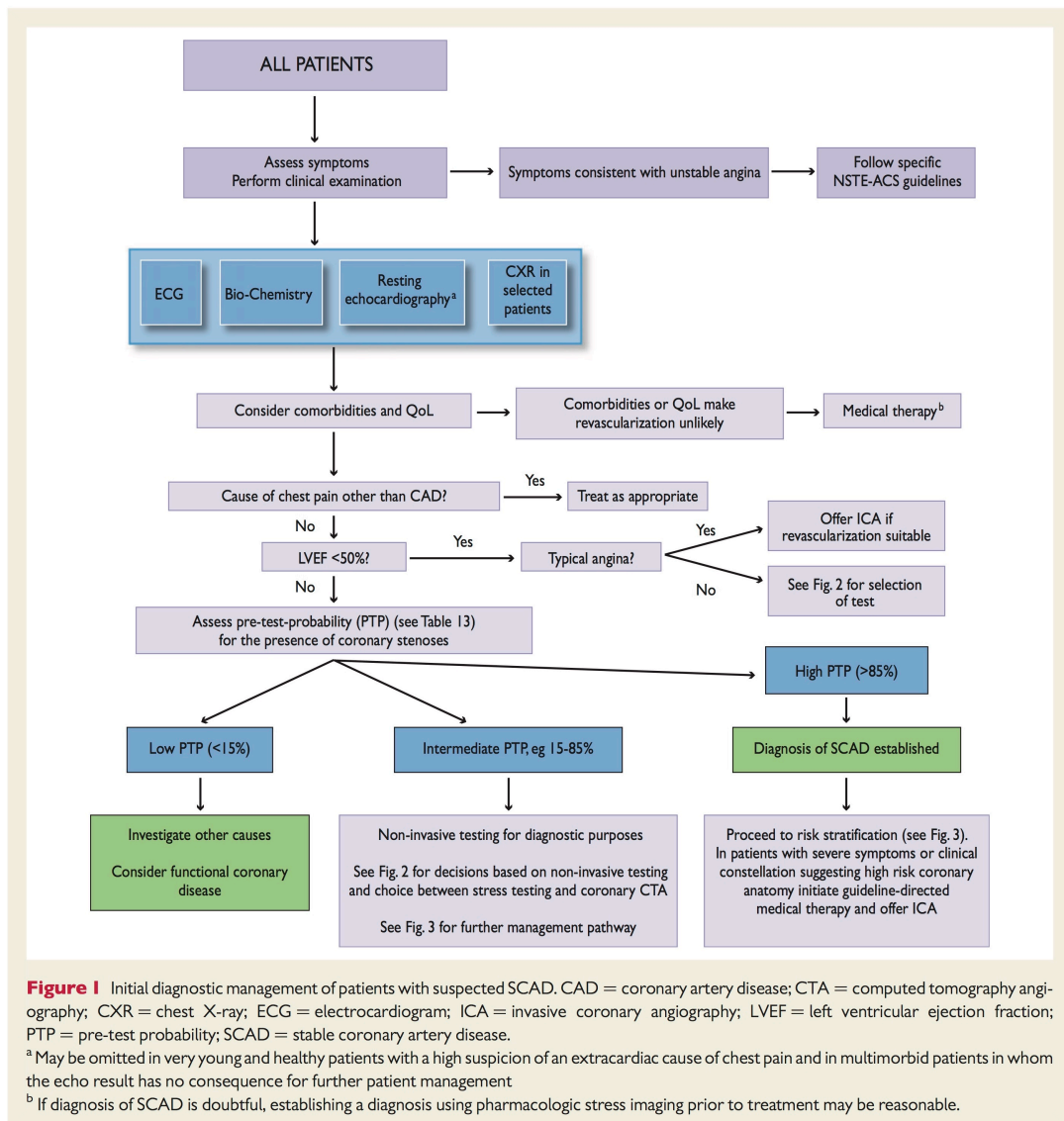


Abbildung 4: ESC-Guidelines zum Vorgehen bei stabiler KHK [3]

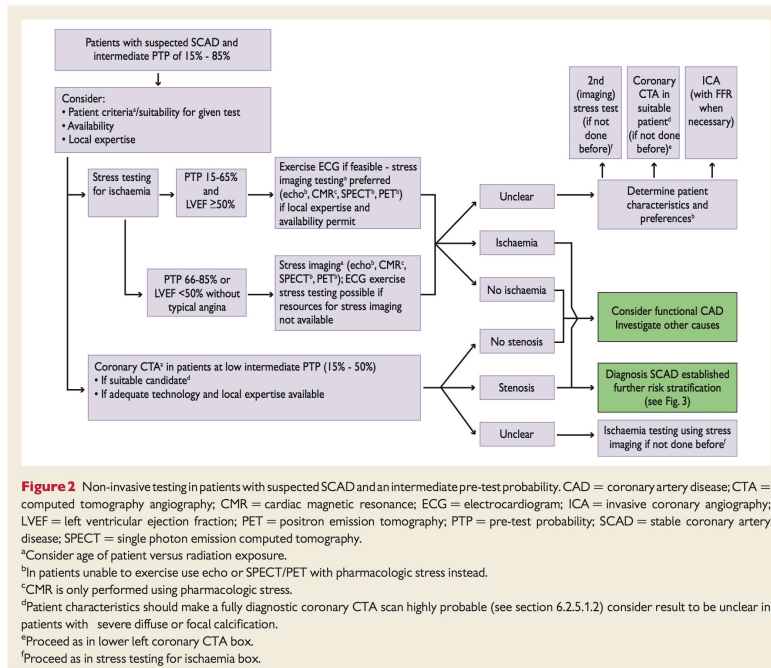
Prozess-Algorithmen gemäß der *European Society of Cardiology (ESC)*

A) Initiale Diagnostik-Vorgehensweise bei Patienten mit Verdacht auf SAP.

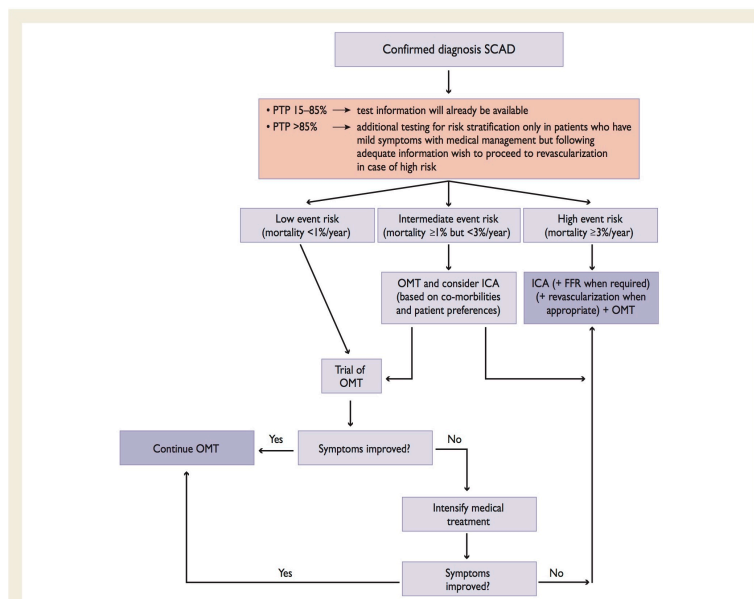
B) Siehe folgende Seite.

C) Siehe folgende Seite.

Task Force, M., et al., 2013 *ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2013. **34**(38): p. 2949-3003. Reprinted with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. Please visit: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Stable-Coronary-Artery-Disease-Management-of>



B)



C)

Abbildung 4: ESC-Guidelines zum Vorgehen bei stabiler KHK [3] (Fortsetzung)

Prozess-Algorithmen gemäß der *European Society of Cardiology (ESC)*

A) Siehe vorige Seite.

B) Non-invasive Testung bei Patienten mit Verdacht auf SAP und mittelgradiger Pre-Test-Wahrscheinlichkeit.

C) Vorgehen basierend auf Risiko-Einteilung der Prognose bei Patienten mit Brustschmerz und Verdacht auf SAP.

Task Force, M., et al., 2013 *ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2013. **34**(38): p. 2949-3003. Reprinted with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. Please visit: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Stable-Coronary-Artery-Disease-Management-of>

Daneben finden auch intravaskuläre Untersuchungsmethoden Anwendung in der Evaluation der KHK und ihrer Therapien: Der Intravaskuläre Ultraschall (IVUS) und die optische Kohärenztomographie (OCT) dienen vor allem der Darstellung der intimanahen Schichten und der Überprüfung der erfolgreichen Stententfaltung [21]. Diese Methodiken werden in Kapitel 1.3 eingehend vorgestellt.

1.1.6 Therapie

Die Therapie der KHK dient mehreren Zielen und verfolgt neben der Vorbeugung von Herzinfarkten und weiteren Komplikationen ebenso die Verbesserung der Lebensqualität des betroffenen Patienten [21]. Empfehlungen zum komplexen therapeutischen Ablauf je nach Patientengruppe sind den Leitlinien der *European Society of Cardiology (ESC)* zu entnehmen [3, 4, 22, 23]. Ein gekürzter, aber wesentlicher Auszug des therapeutischen Spektrums wird im Folgenden präsentiert:

Die Vermeidung der o.g. Risikofaktoren und sogenannte „Lifestyle“-Veränderungen spielen eine entscheidende Rolle zur Symptomreduktion und Verbesserung der KHK-Prognose. Dabei sind u.a. körperliche Aktivität, Diät sowie das Erreichen eines gesunden Körpergewichts und das Einstellen des Rauchens bedeutend [3].

Ferner existiert eine große Vielfalt bezüglich weiterer Therapiemöglichkeiten, welche je nach Manifestation der KHK zur Anwendung kommen und sich grob wie folgt unterteilen lassen:

- Medikamentöse Therapie
- Revaskularisation
- Herztransplantation
- Autologe Stammzelltransplantation [18]

1.1.6.1 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie dient der Primär- und Sekundärprophylaxe eines Myokardinfarktes und der Behandlung von AP-Beschwerden. Deren Wirkung geht je nach verwendetem Medikament auf verschiedene Angriffspunkte zurück; in Klammern

I. Einleitung

werden mögliche Beispiele für enthaltene Wirkstoffgruppen genannt. Dabei wird kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben:

Die Hemmung der Thrombozytenaggregation (durch Acetylsalicylsäure (ASS) oder P2Y12-Inhibitoren) wirkt sich vorbeugend auf die Entwicklung eines drohenden Infarktes und die Entstehung eines Thrombus aus. Gefäßdilatatoren (Nitrate) fördern die Weitung der verengten Koronararterien. Die korrekte Einstellung des Blutdrucks (Betablocker, ACE-Hemmer), sowie der Blutfette (Statine) sind in erster Linie für Risikopatienten von Bedeutung. Über Senkung der Herzfrequenz (Betablocker) und der kardialen Nachlast (Kalziumkanalblocker) wird der kardiale Sauerstoffverbrauch reduziert. Dies führt zur Senkung der Herzleistung und damit verbundener Verlängerung der Diastole. Folglich wird die herzeigene Durchblutung verbessert und das Sauerstoffangebot gesteigert. [3, 18, 21]

Ein Schema zur medikamentösen Therapie findet sich in Abbildung 5:

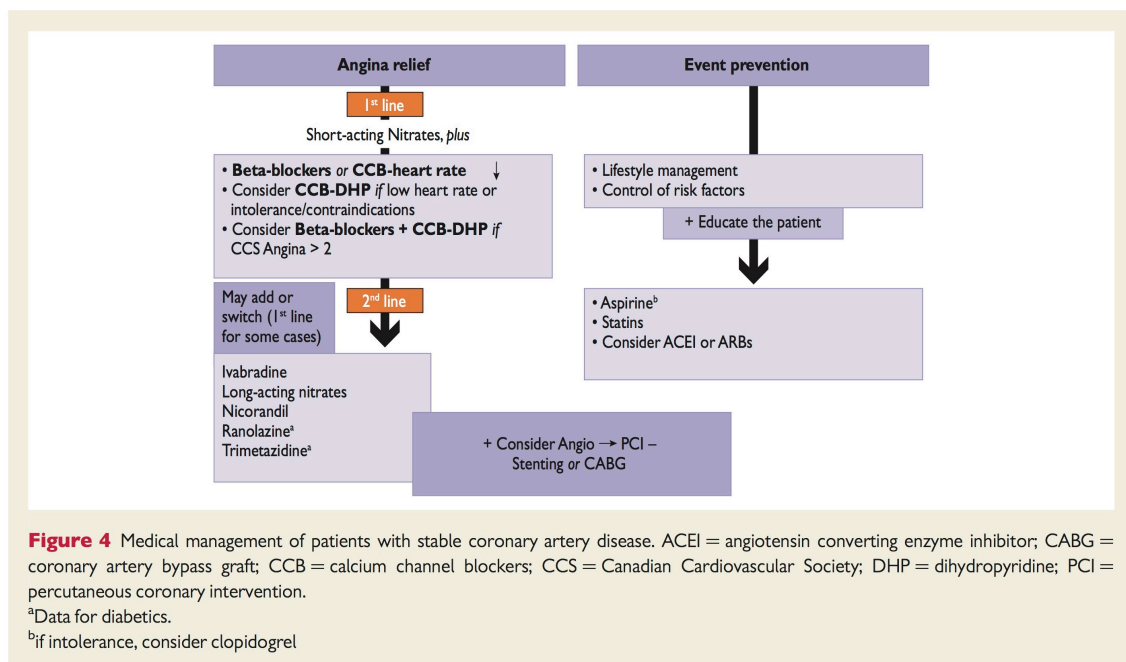


Abbildung 5: ESC-Schema zur medikamentösen Therapie bei stabiler KHK [3]

Beispiel medikamentöser Therapiemöglichkeiten bei stabiler KHK. Hierbei kommen verschiedene Substanzklassen zum Einsatz, unter anderem Betablocker, Kalziumkanalblocker, Thrombozytenaggregationshemmer, ACE-Inhibitoren und Statine.

Task Force, M., et al., 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J, 2013. 34(38): p. 2949-3003. Reprinted with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. Please visit: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Stable-Coronary-Artery-Disease-Management-of>

1.1.6.2 Revaskularisationstherapie

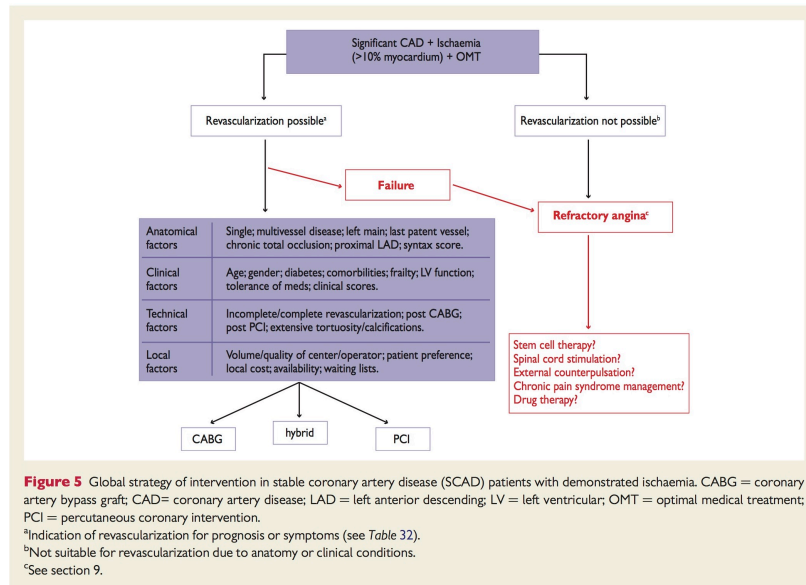
Neben der medikamentösen Komponente spielt die Revaskularisationstherapie eine entscheidende Rolle bei der initialen Behandlung der KHK. Ein Algorithmus zum therapeutischen Vorgehen (hier im Falle einer stabilen KHK sowie bei STEMI) kann Abbildung 6 entnommen werden.

Generell werden zur interventionellen Revaskularisation die perkutane transluminale coronare Angioplastie (PTCA) bzw. perkutane coronare Intervention (PCI) sowie die operativen Verfahren des aortokoronaren Bypasses (coronary artery bypass graft = CABG) gezählt [18].

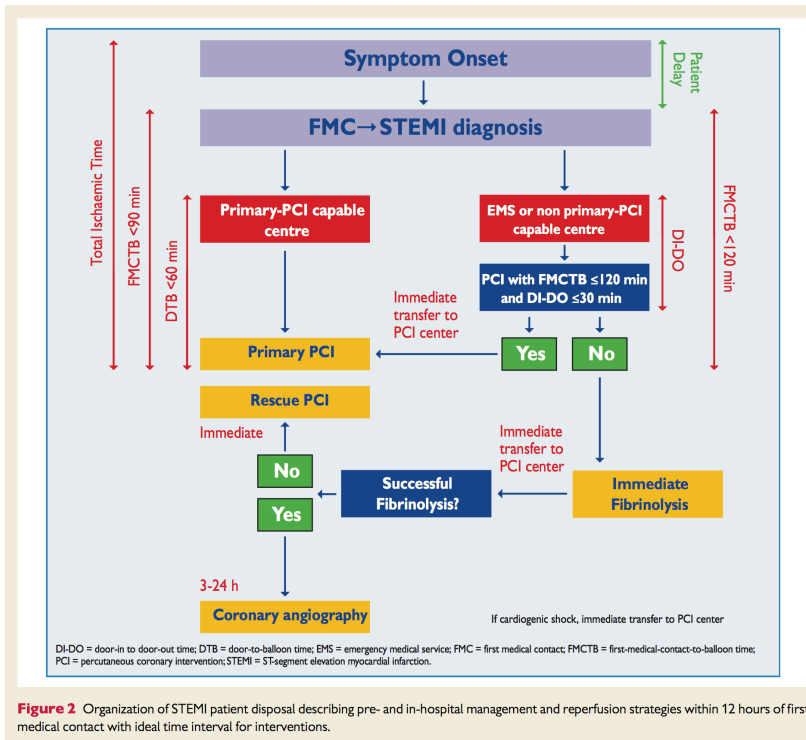
Bei der PCI handelt es sich um ein Verfahren, das transfemorale oder transradiale via Herzkatheter erfolgt: eine vorhandene Gefäßengstelle wird mittels Ballonkatheter dilatiert und in vielen Fällen zur Offenhaltung im Anschluss mit einem Stent, also einer Gefäßstütze, versehen. Die primäre Erfolgsrate liegt je nach Läsion bei über 95 %. [21] Näheres zu den Stents ist dem folgenden Kapitel 1.2 zu entnehmen.

Der aortokoronare Bypass hingegen stellt eine Überbrückung der Engstelle mit Hilfe eines Umgehung-Kreislaufs dar. Dazu werden beispielsweise die Aorta und die verengte Koronararterie distal ihrer Stenose verbunden. Als Bypass-Gefäß dienen körpereigene Venen oder Arterien [21].

Beide Verfahren sind angemessene Optionen zur Behandlung der fortgeschrittenen KHK; vereinfacht lässt sich festhalten, dass die PCI bei Ein- und Zwei-Gefäßerkrankungen mit signifikanten Stenosen Anwendung findet [9, 18] und die Bypasschirurgie vermehrt bei komplexeren Stenosen mit Beteiligung des Hauptstammes oder bei nicht möglicher PCI [9, 18, 21, 22]. Die ESC empfiehlt eine Vorgehensweise gemäß Abbildung 7. Eine spezifische Entscheidung sollte jedoch nie generalisiert, sondern immer für den Einzelfall unter Berücksichtigung von Aufwand, Nutzen-Risiko-Abwägung, Patienten-Präferenzen und anderen Kriterien getroffen werden [9]. Für Patienten im STEMI gilt bei rascher Erreichbarkeit eines Katheterlabors die PCI als Therapiemethodik der Wahl [22].



A)



B)

Abbildung 6: ESC-Schema zum therapeutischen Vorgehen bei Ischämie bzw. STEMI [3, 4]

- A) Interventions-Management bei stabiler KHK und nachgewiesener Ischämie. Nach Möglichkeit Revaskularisationsversuch mittels Koronarintervention (PCI) bzw. Bypassversorgung (CABG).
- B) Prä- und inhospitale Verfahrensweise sowie Reperusionsstrategien bei STEMI- Patienten. Rot vermerkt wurden die idealen Zeitintervalle der jeweiligen Prozeduren nach medizinischem Erstkontakt.

Task Force, M., et al., 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013. **34**(38): p. 2949-3003. Reprinted with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. Please visit: [https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/ESC-EACTS-Guidelines-in-Myocardial-Revascularisation-Guidelines-for](https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Stable-Coronary-Artery-Disease-Management-of-Authors/Task-Force, m., et al., 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). <i>Eur Heart J</i>, 2014. 35(37): p. 2541-619. Translated and reprinted with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. Please visit: <a href=)

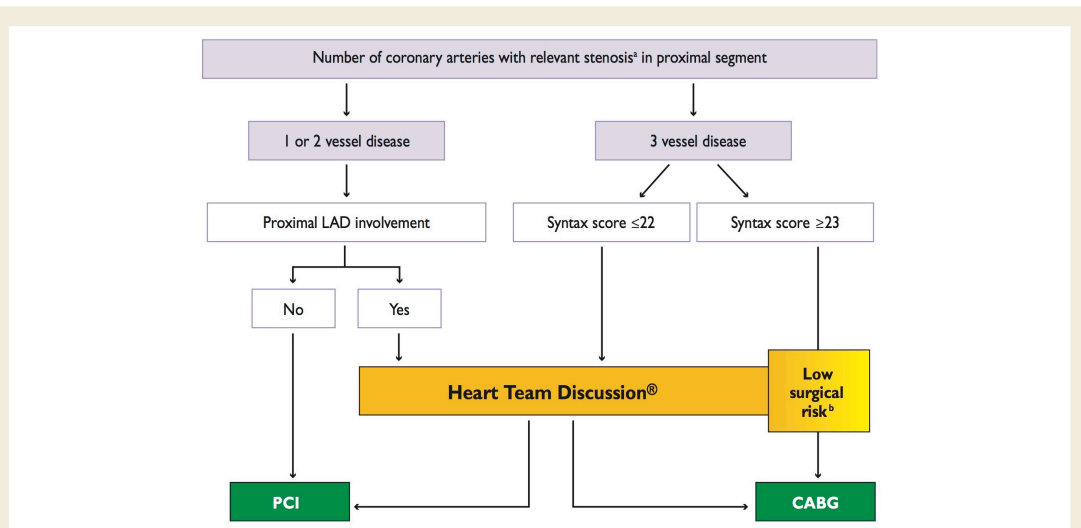


Figure 6 Percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass graft surgery (CABG) in stable coronary artery disease without left main coronary artery involvement. CABG = coronary artery bypass graft; LAD = left anterior descending; PCI = percutaneous coronary intervention.

^a>50% stenosis and proof of ischaemia, >90% stenosis in two angiographic views, or FFR = 0.80.

^bCABG is the preferred option in most patients unless patients co-morbidities or specificities deserve discussion by the heart team. According to local practice (time constraints, workload) direct transfer to CABG may be allowed in these low risk patients, when formal discussion in a multidisciplinary team is not required (adapted from ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization 2010).

A)

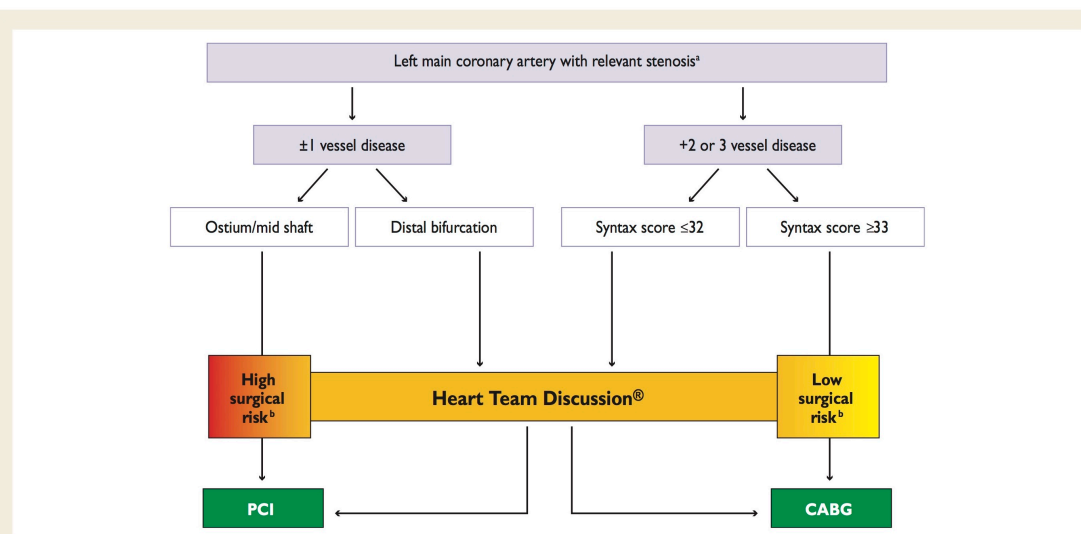


Figure 7 Percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass graft surgery (CABG) in stable coronary artery disease with left main coronary artery involvement. CABG = coronary artery bypass graft; PCI = percutaneous coronary intervention.

^a>50% stenosis and proof of ischaemia, >70% stenosis in two angiographic views, or fractional flow reserve = 0.80.

^bPreferred option in general. According to local practice (time constraints, workload) direct decision may be taken without formal multidisciplinary discussion, but preferably with locally agreed protocols (adapted from ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization 2010).

B)

Abbildung 7: ESC-Entscheidungsalgorithmus über Methodik der Revaskularisation nach Patientengruppe [3]

A) Stabile KHK ohne Beteiligung des Hauptstammes.

B) Stabile KHK mit Beteiligung des Hauptstammes.

Task Force, M., et al., 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J, 2013. 34(38): p. 2949-3003. Reprinted with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. Please visit: <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Stable-Coronary-Artery-Disease-Management-of>

Eine Metanalyse von 100 Studien und über 90.000 eingeschlossenen Patienten von Windecker et al. aus dem Jahr 2014 zeigte die Überlegenheit von interventionellen Behandlungen (Bypass oder Implantation moderner Stents) gegenüber rein medikamentöser Therapie bei stabiler KHK auf [24] und konnte damit die bereits im Jahr 2008 publizierte Metaanalyse von Schömig et al. verifizieren [25]. Dabei anzumerken sei jedoch, dass auch die primär interventionellen Behandlungsformen immer medikamentös unterstützt werden (mittels ASS u.a.) [18].

1.1.6.3 Weitere Therapieoptionen

Die Therapieoptionen der Herztransplantation bzw. der autologen Stammzelltransplantation sollen hier lediglich zum Zwecke der Vollständigkeit Erwähnung finden. Auf diese kann im Zuge dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden.

1.2 Stents

1.2.1 Definition und Funktion

Stents werden definiert als „*scherengitterartige, nach endoskop. od. interventionell transluminaler Implantation [...]expandierende Endoprothese[n] zur Erhaltung bzw. Überbrückung von Lumen;*“ [26]. Diese Gefäßstützen befinden sich in komprimierter Form an der Spitze eines PTCA-Ballonkatheters, werden im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung in ein verengtes Koronarsegment eingeführt und anschließend via Ballonaufdehnung entfaltet [19]. Die Gefäßstenose wird durch den Druck geweitet und der zuvor am Ballon angelegte Stent spreizt sich in die Gefäßwand und hält mittels seiner radialen Kraft das Gefäß offen, vgl. Abbildung 8. Die Idee hinter ihrer Entwicklung war, den elastischen Rückstellkräften der Gefäßwand nach PTCA Widerstand zu leisten sowie entstandenen Dissektionen entgegenzuwirken [19, 27].

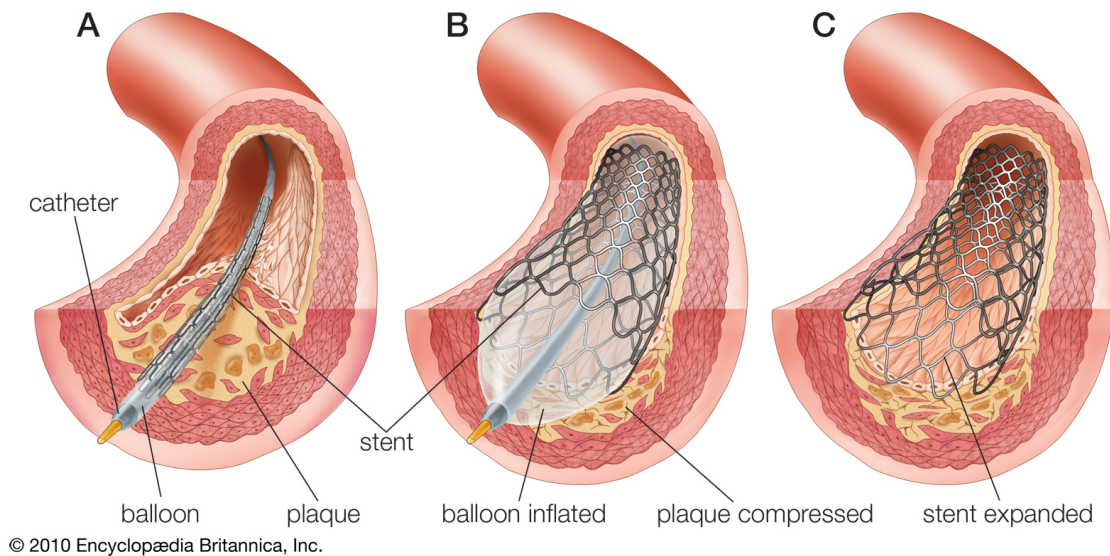


Abbildung 8: Ballonangioplastie und Stent-Implantation [11]

(A) Ein mit Stent versehener Katheterdraht wird korrekt im verengten Koronararteriensegment positioniert. (B) Der Ballon wird aufgepumpt, das Gefäß weitet sich, der Stent entfaltet sich und wird gegen die Gefäßwand gepresst. (C) Der Ballon wird abgepumpt und der Katheter anschließend entfernt. Der entfaltete Stent bleibt als Gefäßstütze zur Offenhaltung des Gefäßlumens zurück.

Reprinted with permission from The Editors of Encyclopædia Britannica: atherosclerosis. Encyclopædia Britannica 2007 / 2010

1.2.2 Entstehungsgeschichte

1912 wurde das Konzept eines intravaskulären Stents vom Nobelpreisträger Alexis Carrel eingeführt. Der französische Chirurg beschrieb die Anwendung Paraffin-beschichteter Glass- und Metallröhrchen in der thorakalen Aorta von Hunden. [28]

Dem ersten koronaren Stent ging zunächst die erste Kontrastmittel-Darstellung der Herzhöhlen im Jahre 1929 voraus. Werner Forßmann, Assistent der Chirurgie an der Berliner Charité, katheterisierte sich dabei im Selbstversuch über den Arm. In den kommenden fünf Jahrzehnten entwickelte sich die Gefäßaufdehnung mittels Ballonkatheter und deren therapeutische Anwendung für kardiale Krankheitsbilder. 1977 vollzog Andreas Grüntzig die erste perkutane transluminale Angioplastie (PTCA). [27]

Der weltweit erste koronare Stent wurde im Jahre 1986 von Jacques Puel und Ulrich Sigwart in Toulouse implantiert, in den USA wurden 1994 erste Studien mit Stents genehmigt [27, 29].

Der Namensursprung des Stents geht wahrscheinlich auf den englischen Zahnarzt Charles Stent (1807 - 1885) zurück, welcher Mitte des 19. Jahrhunderts eine Stützvorrichtung für gelockerte Zähne entwickelt hatte [27]. Die genaue Wortherkunft wird jedoch kontrovers diskutiert und konnte nie völlig geklärt werden [28].

1.2.3 Form, Funktion und Limitation

Die Anforderungen an einen Stent sind vielfältig: einerseits muss er über genügend Steifigkeit und Radialkraft verfügen, um verengte Gefäßlumina offenhalten zu können, andererseits muss er elastisch genug sein, um der Vasomotion einer nativen Koronarie zu entsprechen.

Die ersten verwendeten Stents hatten sehr häufig mit Komplikationen wie Gefäßverschlüssen und daraus resultierenden Infarkten zu kämpfen. Studien in den 90er Jahren des 20. Jahrhunderts analysierten große Fortschritte durch die Intensivierung der Thrombozytenaggregationshemmung mittels Ticlopidin, oder später Clopidogrel zusätzlich zur Acetylsalicylsäure; die Komplikationsrate konnte auf weniger als 2 % gesenkt werden. Außerdem gelang es via Hochdruckimplantaten die Stentthrombosierung weiter zu reduzieren, da die Stentstreben erst durch genügend hohen Druck vollständig an die Gefäßwand adaptiert werden konnten. [27]

Im Lauf der Zeit wurden Stents immer weiter verbessert und eine Vielzahl verschiedenster Modelle aus diversen Materialien entwickelt; im Rahmen der nächsten Kapitel werden drei Typen näher vorgestellt:

- Baremetal Stents
- Drug-Eluting Stents
- Bioresorbierbare Stents

Eine der größten Herausforderungen des Stentings (und der PCI) besteht in der Restenose. Unter Restenose versteht man das Wiederauftreten einer Verengung eines Blutgefäßes (Stenose).

Durch Gefäßverletzungen bei Reperfusion oder den Fremdkörpereinsatz entstehen Entzündungen sowie Fibrinablagerungen und Hyperplasie von Neointima, welche das zuvor eröffnete Gefäßlumen wieder verschließen können [19, 27, 30]. Die auf dem Boden chronischer Entzündung atherosklerotisch veränderte Neointima bezeichnet man auch als Neoatherosklerose [31]. Der Gefäßdurchmesser des behandelten Segments verschmälert sich nach primärer Weitung allmählich aufgrund neointimaler Hyperplasie und vaskulärer Kontraktion wieder, was auch als Late-Lumen-Loss bezeichnet wird; Dieser ist definiert als Differenz des minimalen Lumen Durchmessers zum Zeitpunkt der Prozedur und der Follow-Up Untersuchung [32]. Nähere Definitionen zu Restenose und Late-Lumen-Loss sind in den Kapiteln 3.5 & 3.7 aufgeführt.

1.2.3.1 Baremetal Stents

Der Baremetal Stent (BMS) (= blanker Metall Stent) ist der erste und konventionelle Koronarstent [26] und fand erstmals 1986 Anwendung [27]. Etwa drei Jahrzehnte später wird der BMS immer noch in bis zu 20 % aller koronaren Stentimplantationen

eingesetzt [33]. Beim BMS werden Metalle wie Edelstahl, Tantal oder Cobalt-Chrom-Legierungen verwendet [27]. Auch Platin-Verbindungen werden aufgrund ihrer positiven Eigenschaften bzgl. des Korrosions-Widerstands, der chemischen Stabilität und Biokompatibilität sowie ihrer Stärke angewandt [33]. Diese Stents weisen eine typische Länge von 8 - 38 mm sowie einen Durchmesser von 2,25 - 4,0 mm auf [33].

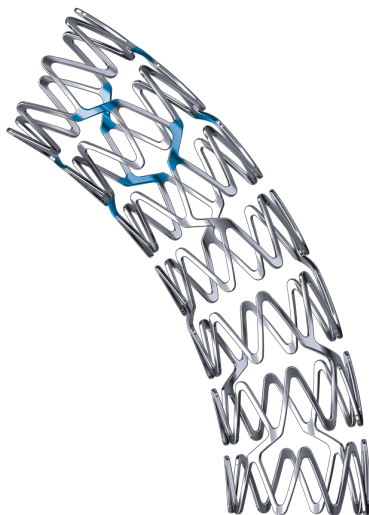


Abbildung 9: Baremetal Stent [7]

Boston Scientific REBEL™ Stent System.

Image provided courtesy of Boston Scientific. © 2017 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved.

Die Verwendung von Stents bei koronaren Verschlüssen stellte eine klare Weiterentwicklung gegenüber der reinen Ballonangioplastie dar [34]. Als größter Fortschritt der Stents gegenüber der ausschließlichen Behandlung mittels PTCA gilt die Reduktion der Restenoserate [35]. Hierzu trug ebenfalls die Verkleinerung der anfänglich noch recht breiten Stent-Streben (sog. *Struts*, wobei ein *Strut* eine „einzelne“ Strebe im Gerüst des Stents darstellt) bei: Eine Verschmälerung von 140 µm auf 50 µm führte zu signifikanter Reduktion der Restenoserate [35]. Jedoch blieb selbige mit 10 - 20 % nach Ablauf eines Jahres ein nach wie vor nicht zu vernachlässigendes Problem [29, 34].

Gemäß ESC-Guidelines beträgt die Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung (beispielsweise mittels ASS und Clopidogrel) nach Implantation eines BMS mindestens einen Monat [3].

1.2.3.2 Drug-Eluting Stents

Zu Beginn der 2000er Jahre hielten beschichtete Gefäßstützen – die sogenannten Drug-Eluting Stents (DES) – Einzug in den klinischen Alltag [19, 36]. DES bestehen üblicherweise aus einem Edelstahlgerüst und sind mit einem Polymer überzogen, welches antiinflammatorische bzw. antiproliferative Mittel gegenüber der arteriellen Verletzung freisetzt, um der neointimalen Hyperplasie vorzubeugen [36].

Nachdem einige pharmazeutische Versuche zur Verminderung der hohen Restenoserate nach BMS-Implantation (siehe Kapitel 1.2.3.1) scheiterten, erbrachte schließlich der Einsatz von Rapamycin (Sirolimus) die Verkleinerung des neointimalen Wachstums durch Inhibierung Zytokin- und Wachstumsfaktor-vermittelter Proliferation von Muskelzellen sowie Lymphozyten [37]. Zum Erreichen der notwendigen hohen lokalen Konzentration schien die direkte Applikation im verletzten Koronarsegment von einem beschichteten Stent aus die logische Weiterentwicklung darzustellen [38]. Die zusätzlich stützenden Eigenschaften sowie die potenzielle Verwendung einer Beschichtung als Medikamentenreservoir machen Stents zu einem ausgezeichneten System zur Medikamenten-Applikation [39].

Bzgl. der antiproliferativen Medikamente des Polymerüberzugs kamen in erster Generation unter anderem Sirolimus und Paclitaxel zum Einsatz, welche die

Restenoserate bereits vermindern konnten, wobei Sirolimus laut diverser Metanalysen Vorteile aufzuweisen scheint. Im Rahmen der aktuelleren zweiten Generation von Drug-Eluting Stents hielten Zotarolimus und Everolimus Einzug. Unter anderem der größeren Flexibilität, dünneren Struts und verbesserter Medikamenten-Freisetzung ist es zu verdanken, dass diese zweite Generation von DES derzeit die vorherrschend eingesetzten koronaren Stents sind. [36]

Gemessen an sogenannten Major Adverse Cardiac Events (MACE) zeigte sich in einer Studie von 2014 unabhängig von der klinischen Manifestation der KHK ein ähnliches Outcome bei Everolimus- und Sirolimus-Eluting Stents [40]. Eine nähere Erläuterung bzgl. der MACE findet sich in Kapitel 3.7.

Ein im Jahr 2012 veröffentlichter Bericht der Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry, bei dem insgesamt über 94.000 Patienten beobachtet wurden, konnte der zweiten Generation der DES im Vergleich zur ersten Generation von DES und BMS niedrigere Restenose-, Stent-Thrombose-, sowie Sterblichkeitsrisiken attestieren [36, 41]. Diese überlegenen Ergebnisse wurden in weiteren Studien bestätigt [34], u.a. mittels Langzeit-Ergebnissen [42].

Demgegenüber stellt sich jedoch als nachteilig dar, dass auch bei Verwendung eines DES lebenslang ein Fremdkörper im Herzkranzgefäß zurückbleibt. Die Eigenbeweglichkeit des Gefäßes wird limitiert [43], eine eventuell notwendige Diagnostik mittels MRT stößt wegen Artefakten aufgrund der metallischen Stents an ihre Grenzen und mögliche spätere chirurgische Revaskularisierungen werden verkompliziert [27]. Gemäß ESC-Guidelines beträgt die Dauer der notwendigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung (beispielsweise mittels ASS und Clopidogrel) nach Implantation eines DES der zweiten Generation zwischen sechs und zwölf Monaten [3]. Dadurch ergibt sich ein verlängertes Blutungsrisiko und der DES lässt sich bei manchen Patientengruppen nicht anwenden [34].

1.2.3.3 Bioresorbierbare Stents

Bioresorbierbare Stents sollen die oben erwähnten Limitationen der DES umgehen. Hierbei handelt es sich um Stents, welche sich im Verlauf durch verschiedene chemische Prozesse nach Verrichtung ihrer benötigten Hauptwirkungen (Verhinderung

des Koronarverschlusses in der Akutphase und Entgegenwirkung elastischer Rückbildungskräfte der gedehnten Gefäßwände nach PTCA) selbst auflösen [27]. Studien zu absorbierbaren Koronarstents im Rahmen von Tierversuchen kamen in den 90er Jahren mittels des japanischen Igaki-Tamai Stents auf [44].

Das Grundgerüst der bioresorbierbaren Stents kann potenziell aus verschiedenen Materialien bestehen. Neben der für diese Arbeit von besonderem Interesse verwendeten Polymere wurden außerdem biokompatible Metalle getestet, die sich mit der Zeit abbauen [45].

2007 beschrieben Erbel et al. die Verwendung von metallischen resorbierbaren Stents mit Legierungen aus Magnesium [5, 45]. Bei diesen resorbierbaren Metall-Stents war prinzipiell wiederhergestellte Vasomotion und vollständige Resorption möglich, jedoch litten sie unter zu hohen Restenose-Raten nach 6 bzw. 12 Monaten [45]. Ein schematischer Aufbau ist in Abbildung 10 dargestellt. Im Rahmen dieser Arbeit wird auf metallische absorbierbare Stents nicht ausführlicher eingegangen.

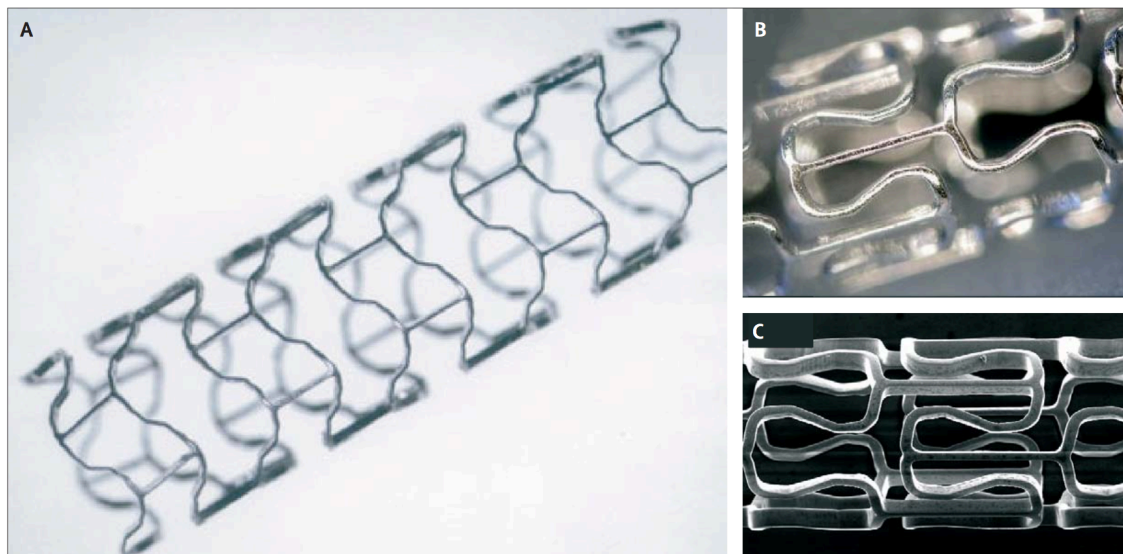


Figure 1: Bioabsorbable magnesium stent (BIOTRONIK, Berlin, Germany)
(A) after expansion, (B) before expansion, and (C) in an electron microscopy magnification.

Abbildung 10: Bioresorbierbarer Magnesium Stent (BIOTRONIK, Berlin, Deutschland) [5]

- A) Stent nach Entfaltung.
- B) Stent vor Entfaltung.
- C) In elektronenmikroskopischer Vergrößerung.

Reprinted from The Lancet, Erbel, R., et al., Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. Lancet, 2007. 369(9576): p. 1869-75., with permission from Elsevier.

I. Einleitung

Demgegenüber wurde bereits im Jahr 2000 erstmals über den klinischen Einsatz eines Polymer-Präparates aus Polylactiden berichtet: diese frühen Formen bedurften zu ihrer Entfaltung auf bis zu 70 °C erhitzten Kontrastmittels [45].

Ab 2006 fand Abbots erste Version eines Bioabsorbable Vascular Scaffolds (BVS) Anwendung – der Absorb BVS 1.0 [45, 46]. Dieser besteht aus einem Polymer Grundgerüst aus Poly-L-Lactid-Säure (poly-L-lactic-acid (PLLA)) und einem Überzug aus Poly-D,L-Lactid-Säure (PDLLA) [47] und ist mit Everolimus beschichtet [46]. Im Rahmen der ABSORB Studie wurden gute Ergebnisse nachgewiesen: vollständige Resorption nach zwei Jahren, restaurierte Gefäßbeweglichkeit, vorgebeugte Restenose, niedrige MACE-Raten (s. Kapitel 3.7) ohne Stent-Thrombose [48].



For media use only. Absorb is an investigational device in the United States limited by Federal (U.S.) law to investigational use only. Absorb is authorized for sale in CE Mark and certain independently regulated countries outside the United States. Please check the regulatory status of the device in your geographical location before distribution. All illustrations are artist's renditions and on file at Abbott. Absorb is a trademark of Abbott. ©2013 Abbott. All rights reserved. AP2933205 Rev. C

Abbildung 11: Exemplarischer schematischer Aufbau eines Absorbstents [8]

Visualisierung eines Absorbstents (gelblich transparente Gitterstruktur) mit antiproliferativer Beschichtung (bunte Kügelchen im oberen Teil des Bildes).

Mit freundlicher Genehmigung von Abbott Vascular. © 2017. Alle Rechte vorbehalten.

I. Einleitung

2010 wurde die Weiterentwicklung dessen getestet [45]: Der sog. Absorb BVS 1.1 verfügt über größere Radialkraft und wird erst später resorbiert, was längere Stabilität verleiht [46]. Zur Reduktion des Late-Lumen-Loss' (siehe Kapitel 3.5) und der Verbesserung der mechanischen Stabilisierung wurden das Design sowie der Fertigungsprozess gegenüber der ersten Version verändert: Über langsamerer Hydrolyse wird ein längerer Verbleib und damit eine längere Wirkdauer im Körper ermöglicht. Außerdem sorgt eine neue über Brücken verbundene Zickzack-Anordnung der Struts für bessere Unterstützung der Gefäßwand bei individuellerer Anlagerung der Struts und verbessertem Drug-Transfer [43], vgl. auch Abbildung 12. Der BVS 1.1 wurde präklinisch sowie klinisch innerhalb von etwa zwei bis vier Jahren nach Implantation vollständig resorbiert [49, 50].

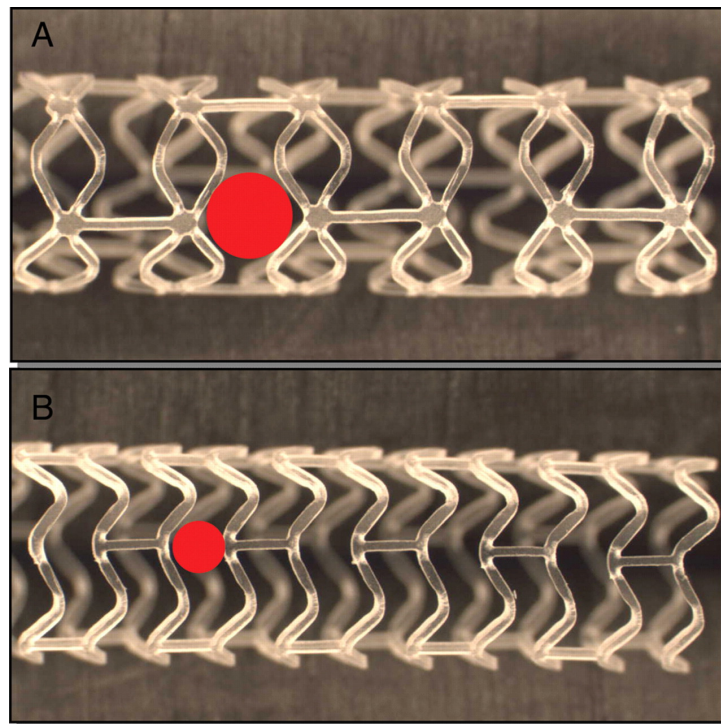


Abbildung 12: Bioresorbierbare Stents - BVS [1]

A) Absorb BVS 1.0;

B) Absorb BVS 1.1

Deutlich zu erkennen ist der verkleinerte „nicht-unterstützte“ Bereich (roter Kreis) der zweiten Absorb-Stent Generation (Absorb BVS 1.1, Abbildung 12B) im Vergleich zur ersten (Absorb BVS 1.0, Abbildung 12A).

Gomez-Lara, J., et al., A comparative assessment by optical coherence tomography of the performance of the first and second generation of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. Eur Heart J, 2011. 32(3): p. 294-304. Translated and reprinted with permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology.

I. Einleitung

Serruys et al. sprachen 2014 dem Absorb-Stent bei Betrachtung der ersten drei Jahre nach Implantation gute Ergebnisse bzgl. stabiler luminaler Verhältnisse, geringer Restenose-Rate und niedriger MACE-Rate (s. Kapitel 3.7) zu [49].

Beim Vergleich des BVS 1.1 mit DES der neueren Generation berichteten Capodanno et al. ebenfalls 2014 im Rahmen der GHOST-EU registry über Komplikationsraten im früh- und mittelfristigen Verlauf des bioresorbierbaren Stents, welche ähnlich zu denen moderner Drug-Eluting Stents waren. Allerdings wurde ebenfalls auf eine nicht zu vernachlässigende Stent-Thromboserate hingewiesen, die vergleichbar mit der der DES der ersten Generation zu sein schien und mit der großen Strut-Breite von etwa 155 - 157 μm einherging. [50]

Hinsichtlich der Effektivität ermittelten Serruys et al. im Zuge einer einjährigen Zwischenanalyse ein vergleichbares klinisches Outcome zwischen BVS- und DES-Patienten im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie [51], Brugaletta et al. wiesen über den gleichen Zeitraum ebenfalls ebenbürtige klinische Endpunktraten (Herztod, Herzinfarkt, Target-Läsions-Revaskularisation) bei STEMI Patienten auf [52]. Cassese et al. konnten in einer Metaanalyse beim Ein-Jahres-Follow-Up vergleichbare Revaskularisationsergebnisse zwischen BVS- und DES-Patienten darstellen [53].

Mehrere aktuelle Langzeitstudien (AIDA, ABSORB II & III) wiesen jedoch im Zwei- bzw. Drei-Jahres-Follow-Up höhere Stentthromboseraten sowie myokardiale Infarkte im Ziel-Gefäß bei bioresorbierbaren Stents im Vergleich zu metallischen auf [54-56], weshalb aktuell von einer Implantation der BVS abgesehen wird.

Zum weiterführenden Vergleich zwischen BVS und DES sei an dieser Stelle auf die entsprechenden Abschnitte der Diskussion in Kapitel V verwiesen.

Da der BVS als beschichteter Stent eine Unterform des DES darstellt, beträgt gemäß ESC-Guidelines die Dauer der notwendigen dualen Thrombozytenaggregationshemmung (beispielsweise mittels ASS und Clopidogrel) nach Implantation eines BVS ebenfalls zwischen sechs und zwölf Monaten [3].

1.3 Intrakoronare Bildgebung

Weiterentwicklungen in der intravaskulären Therapie bedürfen ebenso großen Fortschritten der Mittel ihrer Diagnostik. Vor Stentimplantation ist eine präzise Einschätzung des stenosierte Koronarsegments obligat, wie auch ein detaillierter Einblick in die atherosklerotischen Wandveränderungen. Im Anschluss an die Stent-Implantation wird die exakte Positionierung und korrekte Stentanlagerung an der Gefäßwand überprüft sowie im Verlauf die Einheilung kontrolliert. Diese Anforderungen machten eine Technologie notwendig, die ebenso wie die therapeutischen Stents selbst in vivo aus dem Gefäßinneren wirkt: die intravaskuläre Diagnostik. [57, 58]

1.3.1 Intravaskulärer Ultraschall

1972 beschrieben Bom et al. den Einsatz des intravaskulären Ultraschalls (IVUS) [58]. Diese Technik ermöglichte eine Betrachtung der Gefäßwand aus dem Inneren des Gefäßes [57] und konnte durch zusätzlichen Informationsgehalt gegenüber der alleinigen Angiographie in Form von exakter Kenntnis über das zu behandelnde Segment und gezielte Stentauswahl zu besseren Resultaten führen [58].

Eine Ultraschalleinheit an der Spitze des IVUS-Katheters sendet radial hochfrequente Schallwellen einer Frequenz von 20 - 50 MHz aus; diese fallen im rechten Winkel auf die Gefäßwand ein und werden je nach Gewebedichte unterschiedlich stark reflektiert. Die differentiellen Signale wandelt der im IVUS-Gerät integrierte Computer in ein zweidimensionales Bild um. Die Auflösung des IVUS beträgt ca. 150 µm. [57, 59]

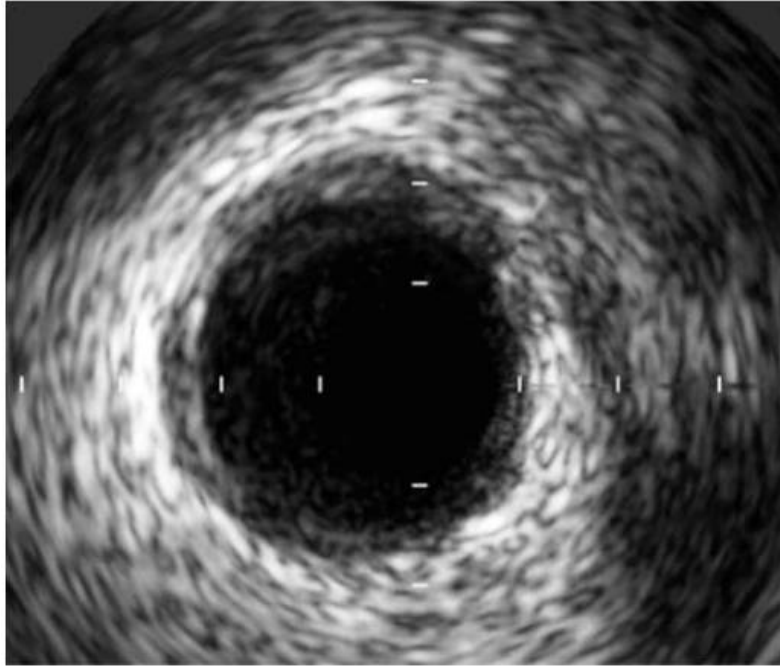


Abbildung 13: Beispielabbildung eines intravaskulären Ultraschalls der linken Koronararterie [12]

Querschnittsbild mittels intravaskulärem Ultraschall (IVUS) durch ein Herzkranzgefäß. Der zentrale dunkle Bereich entspricht dem Gefäßlumen.

Reprinted with permission from Jung, K.Y. and T.S. Kang, *A Case of Acute Myocardial Infarction With ST-Segment Elevation in a Lead Augmented Right Vector Caused by a Left Main Coronary Artery Vasospasm*. Korean Circ J, 2012. **42**(1): p. 50-3.

Zu den Limitationen dieses Verfahrens gehört unter anderem dessen geringe axiale Auflösung: Diese stellt ein Problem für kleinere Strukturen dar, Thromben im 80 - 100 μm Bereich etwa [57]. Ferner macht es ein Katheterdurchmesser von ca. 1,0 mm unmöglich in kleinere, stenosiertere Lumina vorzudringen [59]. Des Weiteren kann die Qualität der IVUS-Bilder von Artefakten ungünstig beeinträchtigt werden und sonographisch ähnlich wirkende Echogenitäten und Texturen können von durchaus verschiedenen Materialien ausgehen [59]. Zusätzlich obliegt wie bei jeder sonographischen Untersuchung die Interpretation des Ultraschallbildes der Erfahrung des Untersuchers.

1.3.2 Optische Kohärenztomographie

Zu Beginn der 90er Jahre fand die optische Kohärenztomographie (OCT) erstmalig Erwähnung im Rahmen medizinischer Publikationen. Zunächst vor allem auf

I. Einleitung

ophthalmologische Fragestellungen beschränkt wurde Mitte der 90er Jahre kardiologisches Interesse zur Beurteilung der Atherosklerose geweckt, was zur erstmaligen Anwendung bei Menschen im Rahmen einer Herzkatheter Untersuchung im Jahr 2000 führte. [60]

Bei der OCT wird infrarotes Licht der Wellenlänge 1300 nm von der Katheterspitze emittiert [57, 61]. Nachdem die Geschwindigkeit des bei der OCT verwendeten Lichts um ein vielfaches höher ist als die des beim IVUS verwendeten Schalls (ca. 3×10^8 m/s vs. $1,5 \times 10^3$ m/s) sind zur Quantifizierung der zeitlichen Verzögerung zwischen Licht-Aussendung und -Empfang interferometrische Techniken notwendig: Dabei werden 50 % der ausgesandten Strahlung zum Gewebe gesendet und 50 % auf einen Referenz-Arm, welcher mit beweglichen Spiegeln in kalibrierten Distanzen bekannte Licht-Echo-Verzögerungen erzeugt [13]. Entspricht die vom Gewebe reflektierte Wellenlänge der des zum Spiegel ausgesandten und davon reflektierten Lichts, erfolgt konstruktive Interferenz und folglich kann über die bekannte Position des Spiegels, bei der die Interferenz stattgefunden hat, auf die Distanz zur Reflexion im Gewebe und somit dessen Tiefe geschlossen werden [60]. Generell werden zwei Varianten der OCT unterschieden: die TD-OCT (Time-Domain basierten OCT) und die Fourier Domain OCT (FD-OCT); letztere wird auch als optical frequency domain Imaging (OFDI) bezeichnet. [13]

Schematisch sind beide Wirkweisen in Abbildung 14 dargestellt.

Zunächst wird der Katheter möglichst weit distal im zu untersuchenden Gefäßsegment positioniert [58]. Während der Darstellung wird der Katheter mit konstanter Geschwindigkeit im Segment zurückgezogen, wobei Rückzugsraten von 5 - 40 mm/s erreicht werden [57]. Die Verzögerung bis zur Rückkehr des ausgesandten und reflektierten Lichts wird genutzt, um Entfernungen bzw. mittels dessen Intensität Tiefen zu bemessen [62]. Nach Analyse der zeitlichen Abstände und der Stärke des emittierten Lichts und seiner Reflexionen am Gewebe werden kontinuierlich Querschnittbilder erzeugt [61].

Die OCT bedarf einer Spülung des untersuchten Gefäßes mit Kontrastmittel oder kristalloiden Lösungen, da ansonsten das ausgestrahlte Licht an Blutbestandteilen absorbiert und eine weitere Gefäßdarstellung verhindert würde [57, 61].

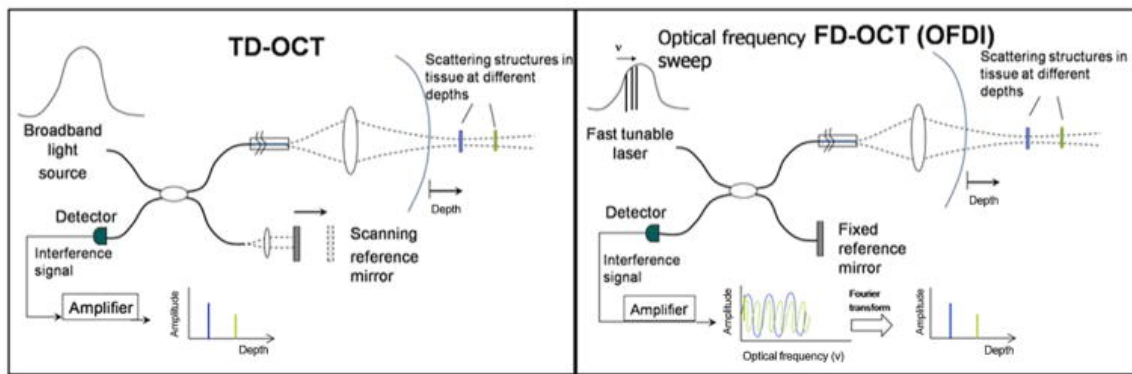


Abbildung 14: Schematische Darstellung der OCT-Funktionsweise: [13]

Das Licht der Quelle wird aufgeteilt. Jeweils 50 % gehen in einen mit Spiegeln besetzten Referenzarm und 50 % ins Gewebe. In der time-domain optical coherence tomographie (TD-OCT) befinden sich in besagtem Referenzarm bewegliche Spiegel, deren Reflexion mit der des Gewebes „verglichen“ wird. Dabei wird der Weg des Lichts über Variation der Spiegelposition im Referenzarm verändert und überprüft bei welcher Länge die Intensität der Interferenz wie hoch ist.

Bei der Fourier-domain optical coherence tomography (FD-OCT) oder auch optical frequenz domain imaging (OFDI) hingegen wird das eingesendete Licht mit voreingestellten Frequenzen eingespielt und das Interferenzmuster in beiden Messarmen bei den entsprechend voreingestellten Frequenzen ermittelt. Über die Fourier Analyse kann so letztlich die Gewebetiefe ermittelt werden. Bei der OFDI ist durch simultane Messung ohne bewegliche Spiegel und Störfrequenzen eine wesentlich schnellere Bildverarbeitung gegeben. [13, 14]

Reprinted from Bezerra, H.G., et al., Intracoronary optical coherence tomography: a comprehensive review clinical and research applications. JACC Cardiovasc Interv, 2009. 2(11): p. 1035-46, with permission from Elsevier

Die OCT bietet zahlreiche Vorteile im Vergleich zum IVUS, wobei als einer der bedeutendsten Fortschritte sicherlich die Verzehnfachung der Auflösung auf 10 - 20 μm zu nennen ist [57, 58]. Es befinden sich Systeme in der Entwicklung, die sogar Auflösungen kleiner 5 μm erzeugen können [61]. Dadurch ergibt sich eine viel detailliertere Darstellung des erkrankten und zu untersuchenden Segments: Sowohl Malappositionen, als auch Gewebeprolapse können besser detektiert werden [57]. Thromben können erkannt [57] und sogar näher in „rote“ oder „weiße“ differenziert werden [13]; Thin-capped Fibroatherome können näher differenziert und die Dicke der fibrös auflagernden Kappe bestimmt werden, was der Prädiktion einer Plaqueruptur dienlich sein kann [13]. Eine Plaqueruptur wurde mittels OCT in 73 % der Darstellungen erkannt, während Ultraschall und Angioskopie bei lediglich 40 %, bzw. 47 % lagen [13]. Eine Plaqueeosion wurde nahezu ausschließlich in der OCT detektiert (23 % OCT) [13]. Bzgl. früher OCT-Systeme wurde sogar eine Möglichkeit der

I. Einleitung

Entzündungserkennung diskutiert, welche sich den hohen Lipid-Gehalt von Makrophagen zu Nutze macht [13].

Auch in der quantitativen Analyse zeigte sich die OCT schon früh dem IVUS überlegen [62], was u.a. der Verlaufskontrolle implantierter Stents dienlich sein kann. Außerdem lässt der kleinere Durchmesser des OCT-Katheters (distal 0,014 in, entsprechend ca. 0,36 mm [13]) im Vergleich zum IVUS-Katheter (ca. 1,0 mm [59]) den besseren Einsatz im stenosierten Gefäßsegment zu [61].

Ein Nachteil dieser Technik lässt sich mit der geringen Bildtiefe von nur etwa 1 - 2,5 mm aufgrund starker Lichtstreuung innerhalb von Geweben bei der verwendeten Wellenlänge von 1300 nm beschreiben [57, 61]. Der IVUS erreicht hierbei eine Eindringtiefe von bis zu 4 - 8 mm [13].

Einen Überblick über die verschiedenen intravaskulären Bildgebungen und deren Stärken findet sich in Tabelle 1:

Tabelle 1: Vergleich verschiedener intravaskulärer Bildgebungsverfahren

Technologie	Auflösung	Fibröse Kappe	Lipid Kern	Entzündung	Kalzium	Thrombus	Erfassung
IVUS	100 µm	+	+	-	+++	+	Plaque Morphologie und Struktur
Angioskopie	100 µm	+	++	-	-	+++	Plaque Oberflächen-Darstellung
OCT	10 µm	+++	+++	++	+++	+	Detaillierte Morphologie, inklusive Makrophagen

Tabellarischer Vergleich diverser intravaskulärer Bildgebungstechniken und deren Sensitivität bei der Darstellung von Plaques. Hierbei entspricht „+++“ sehr hoher Sensitivität. IVUS = intravaskulärer Ultraschall, OCT = optische Kohärenz-Tomographie.

Tabelle komprimiert (modifiziert) nach [60] und nach [63].

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Low, A.F., et al., Technology Insight: optical coherence tomography--current status and future development. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2006. 3(3): p. 154-62; quiz 172.

Reprinted by permission from the publisher Wolters Kluwer: MacNeill, B.D., et al., Intravascular modalities for detection of vulnerable plaque: current status. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. 23(8): p. 1333-42.

I. Einleitung

Die OCT unterliegt geringer Komplikationsraten und ermöglicht einen detaillierteren Einblick im Bereich der intravasalen Diagnostik [61, 64].

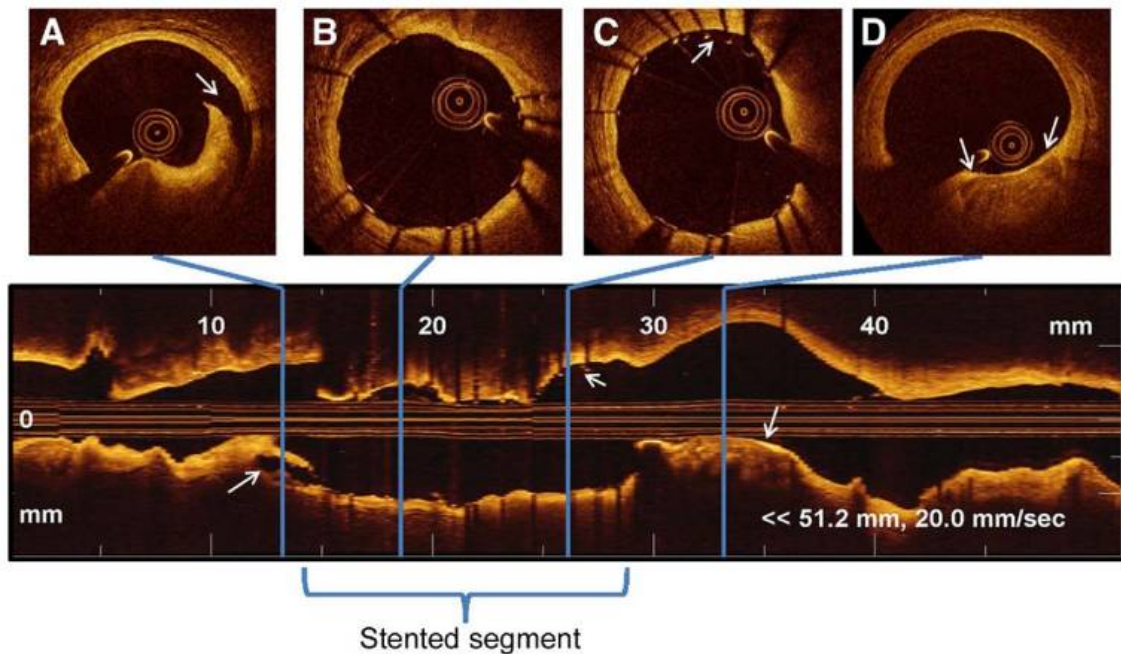


Abbildung 15: Beispielabbildungen der optischen Kohärenztomographie einer Herzkranzarterie [13]

OCT-Bilder des Querschnitts (obere Reihe) bzw. Längsschnitts (untere Zeile) einer Koronararterie.

- A) Distales Querschnittsbild außerhalb des Stent-Bereichs.
- B) & C) Querschnittsbilder im Stent-Bereich. Der Stent ist zu erkennen an den Metallstruts bzw. an den Schatten-Projektionen radial der Strutquer- bzw. -längsschnitte
- D) Proximales Querschnittsbild außerhalb des Stent-Bereichs.

Die weißen Pfeile markieren entsprechende qualitative Entitäten: Dissektion bei A); Malapposed Struts bei C); Kalzifizierender Plaque bei D) im Quer- bzw. Längsschnitt. [13]

Reprinted from Bezerra, H.G., et al., Intracoronary optical coherence tomography: a comprehensive review clinical and research applications. JACC Cardiovasc Interv, 2009. 2(11): p. 1035-46., with permission from Elsevier

Die optische Kohärenztomographie ist eine große Bereicherung innerhalb der intravaskulären Bildgebung und komplettiert das wichtige Zusammenspiel von intrakoronarer Diagnostik und Therapie. In einer Zeit der stetigen Weiterentwicklung der Stents bietet die OCT neue Möglichkeiten zur Evaluation des initialen Untersuchungsergebnisses und der Nachuntersuchung, aber auch in der primären Läsionsdarstellung.

II. Zielsetzung

Trotz vorhandener Literatur bezüglich des Heilungsprozesses nach sechs bzw. zwölf Monaten [65, 66] nach BVS-Implantation existieren kaum Studien, die sich mit der Einheilung des Scaffolds in den ersten Wochen befassen und gezielt spezifische Patientengruppen in diesem Zeitraum vergleichen. Die GHOST-EU registry von Capodanno et al. identifizierte vermehrt thrombotische Ereignisse speziell innerhalb der ersten 30 Tage nach BVS-Implantation [50]. Aufgrund des engen zeitlichen Bezugs zur BVS-Implantation ist eine Assoziation mit prozeduralen Faktoren naheliegend.

Daher wurde im Zuge dieser Dissertation der initiale intrakoronare Heilungsprozess nach Implantation von bioresorbierbaren Scaffolds bei Patienten mit SAP und ACS untersucht. Interesse galt vor allem:

- der quantitativen Erfassung des frühen Heilungsprozesses
- dem Vergleich der intimalen Neubildung bei den Patientengruppen SAP & ACS
- qualitativen Aussagen über die Einheilung der Stents im Gefäß

Bei mangelnder Röntgendichte der bioresorbierbaren Scaffolds war die optische Kohärenztomographie (OCT) apparatives Mittel der Wahl zur exakten Evaluation.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden bereits im Rahmen der nachfolgenden Publikation veröffentlicht:

Baquet, M., Brenner, C., Wenzler, M., Eickhoff, M., David, J., Brunner, S., Theiss, H., Massberg, S., Guagliumi, G., Mehilli, J. *Impact of Clinical Presentation on Early Vascular Healing After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation*. J Interv Cardiol, 2017. **30**(1): p. 16-23. [2]

III. Material und Methoden

3.1 Studienaufbau und Patientenkollektiv

Zwischen Mai 2013 und Juni 2014 wurden im Rahmen dieser single centre, prospektiven, zwei-armigen und nicht randomisierten Studie insgesamt 26 Patienten untersucht. Jedem Studienteilnehmer wurde mindestens ein Absorb-Stent am Universitätsklinikum der LMU München implantiert. Insgesamt wurden 30 kardiovaskuläre Läsionen mit 33 Stents behandelt – bei 12 Patienten mit ACS und bei 14 mit SAP.

Bei allen Patienten war sechs bis acht Wochen nach der ursprünglichen (Index-) PCI eine zusätzlich geplante PCI aufgrund einer weiteren Läsion vorgesehen. Die OCT-Untersuchung im Rahmen dieser zweiten (Follow-UP) PCI war Teil der klinischen Routine-Untersuchung nach BVS-Implantation zur Kontrolle des frühen Heilungsverlaufs.

Jegliche Patienten-Informationen – darunter demographische Daten, Risikofaktoren, prozedurale Vorgänge während der Index- bzw. Follow-up-PCI und Outcome-Ergebnisse – wurden prospektiv in die Datenbank des Klinikums eingepflegt, basierend auf einer zuvor festgelegten Datenauswahl. Zum Zeitpunkt der Index-PCI durch den Operateur eingegebene Informationen wurden im späteren Verlauf durch die betreuende Studienassistentin ergänzt und auf Richtigkeit überprüft.

SAP-Patienten wurden im Zuge dieser Studie v.a. durch überhöhte Troponin-I-Werte ($> 0,05$ pg/ml) gegenüber den ACS-Patienten abgegrenzt.

Einschlusskriterien für diese Studie waren:

- Patientenalter ≥ 18 Jahre
- Arbeitsdiagnose ACS / SAP
- Neu aufgetretene Koronarstenose zwischen 50 % und 99 %

Von 26 Studienteilnehmern waren 23 männlich und drei weiblich; weiterführende Charakteristika der Patienten sind Tabelle 2 in Kapitel 4.1 zu entnehmen.

3.2 Studien-Stent

Als Studien-Stent fand der ABSORB® BVS Version 1.1 von Abbot Vascular, Santa Clara, Kalifornien, USA Anwendung. Dieser stellt die Weiterentwicklung des bioresorbierbaren Stents ABSORB® BVS 1.0 dar, vgl. auch Kapitel 1.2.3.3.

Der Absorb-Stent wird mittels Ballon expandiert und besteht aus einem Poly-L-Lactid Polymer „Kern“ ummantelt mit diversen Polymeren zur Freisetzung des antiproliferativen Everolimus ($100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) [43, 45]. Die einzelnen Stentstreben – Struts – weisen eine Dicke von 155 - 157 μm [50, 67] auf und der Stent soll innerhalb von etwa zwei bis vier Jahren komplett resorbiert werden [43, 50].

Ferner ist das Material strahlendurchlässig und mit zwei Platin-Markierungen an den Enden des Stents für die bessere Beurteilung und Darstellung während der Koronar-Angiographie versehen.

3.3 Koronarintervention

Grundsätzlich wurde die Behandlung gemäß der Leitlinien der *European Society of Cardiology (ESC)* und der *American Heart Association (AHA)* bzw. des *American College of Cardiology (ACC)* durchgeführt [3, 4, 22, 23, 68]:

Nach initial durchgeführter Koronarangiographie wurde bei Vorliegen einer relevanten Stenose eine sogenannte Loading-Therapie mittels Aspisol 250 mg intravenös und 600 mg Clopidogrel, 60 mg Prasugrel oder 180mg Ticagrelor oral durchgeführt, um eine suffiziente Plättchenhemmung während der Stentimplantation zu gewährleisten. Des Weiteren wurde Heparin gewichtsadaptiert verabreicht. Nach Einsatz der Stents wurde mittels täglicher Gabe von 75 mg Clopidogrel, 10 mg Prasugrel oder zweimal täglich 90 mg Ticagrelor und 100 mg Aspirin für mindestens sechs Monate die duale

III. Material und Methoden

Plättchenhemmung fortgesetzt. Dabei wurde Aspirin nach Stent-Implantation dauerhaft verabreicht.

Als wesentlicher Bestandteil der Stentimplantation wurde eine Vordilatation der Stenose durchgeführt bevor der bioresorbierbare Stent in das Gefäß eingesetzt wurde.

Dabei wurde folgendes Studienprotokoll angewandt:

A) Arzneimittel Verabreichung:

Die Medikamenten-Verabreichung wurde nach institutionellen Standards durchgeführt.

Aspirin: Aspirin 250 mg intravenös stellt eine Standard-Therapie dar und wurde direkt vor der PCI verabreicht. Die ASS-Dosis zur Dauertherapie beträgt 80 - 100 mg täglich auf unbestimmte Zeit nach Ermessen des behandelnden Arztes.

Heparin: Gemäß Krankenhaus-Richtlinien besteht die reguläre periinterventionelle Antikoagulation aus Heparin 70 - 100 IU / kg Körpergewicht. Im Falle längerer PCI-Prozeduren wurde die Heparin Dosis entsprechend der ACT (Activated Clotting Time = aktivierte Gerinnungszeit) angepasst mit dem Zielwert von 250 Sekunden. Die Heparin-Dosis oblag der Entscheidung des behandelnden Arztes und konnte entsprechend besonderer medizinischer Bedürfnisse des Patienten angepasst werden.

Thienopyridine / P2Y₁₂-Antagonisten: Unmittelbar nach der Entscheidung eine Intervention durchzuführen wurde eine Loading-Dosis von 600 mg Clopidogrel bzw. 60 mg Prasugrel oder 180 mg Ticagrelor verabreicht. Bei Patienten mit chronischer Thienopyridin-Therapie oblag die Entscheidung eines Loadings dem behandelnden Arzt. Nach dem Eingriff wurden täglich 75 mg Clopidogrel, bzw. 5 - 10 mg Prasugrel oder 2 x 90 mg Ticagrelor für 6 - 12 Monate (gemäß klinischem Status zum Zeitpunkt der Index-PCI) verabreicht.

B) Läsionspräparation und Stent Implantation

Eine Läsionspräparation vor Einsatz eines Stents wird in 80 % der PCIs durchgeführt. Seit 2013 (nach einjähriger Anwendung) wird die Läsionspräparation mit dem Ziel einer Residual-Stenose von < 20 % vor Stent Einsatz als zwingend notwendig erachtet zur Vermeidung von Stent-Streben-Brüchen. Diese besteht aus einer Standard-Läsionspräparation: Prädilatation mit nicht verformbaren Ballonen einer Größe entsprechend des nominalen Stentdiameters. Bei einem Gefäßdurchmesser von

beispielsweise 2,8 mm und einem geplant einzusetzenden Stent von 3,0 mm Durchmesser war eine Prädilatation mit Ballonen der Durchmesser 2,5 mm, sowie 3,0 mm (oder direkt 3,0 mm) notwendig, vorzugsweise mit einem Druck von 14 - 16 atm.

C) Stent-Positionierung

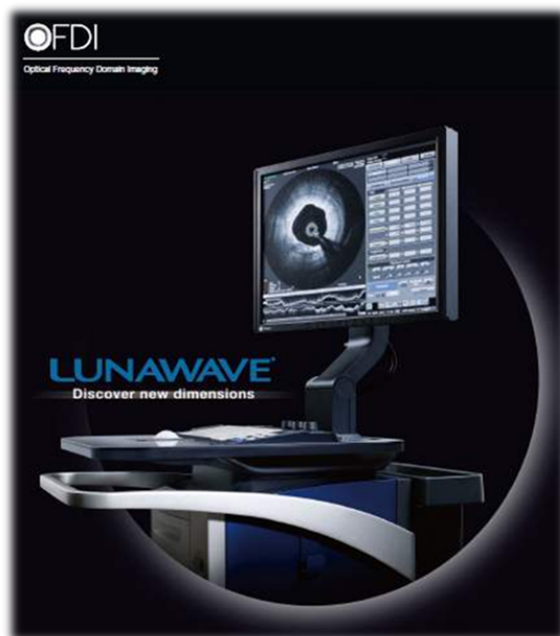
Nach Läsionspräparation wie oben beschrieben wurde die Positionierung des bioresorbierbaren Stents entsprechend den Empfehlungen des Herstellers durchgeführt.

D) Postdilatation

Nach Stent-Positionierung erfolgte eine Nachdehnung mit einem nichtverformbaren Ballon, dessen Durchmesser maximal 0,5 mm größer als der des eingesetzten Stents war.

3.4 Analyse der optischen Kohärenztomographie

Die Analyse der optischen Kohärenztomographie (OCT) erfolgte mit eigenen Anpassungen gemäß Tearney, G.J., et al. [69], sowie Prati, F., et al. [61, 70] und Nakatani et al. [71].



Zur Bilderzeugung wurde das frequency domain Lunawave® System (Terumo® Medical Corporation, Somerset, NJ) mit 2,6/3.2 french Fastview® Katheter (Terumo® Medical Corporation, Somerset, NJ) verwendet, vgl. Abbildung 16.

Abbildung 16: Lunawave® OCT-System [6].

*Terumo Deutschland GmbH, Marketing, Ludwig-Erhard-Straße 6,
D-65760 Eschborn*

III. Material und Methoden

Zu Beginn wurde den Patienten 5000 IE unfractioniertes Heparin verabreicht, im Anschluss wurde der Fastview-Katheter so weit wie möglich mindestens 1 mm distal des Koronarstents positioniert und vor der OCT-Untersuchung 0,2 - 0,4 mg Nitroglycerin i.c. gegeben. Danach wurde das Gefäß nicht okkludierend mit etwa 3,5 ml/s isoosmolarem Kontrastmittel (Imeron®, Bracco Imaging, Deutschland) gespült, um Blut im Untersuchungssegment auszuschwemmen und so einer vorzeitigen Absorption des emittierten Lichts vor der eigentlichen Gefäßwand vorzubeugen. Die Menge der verwendeten Lösung wurde je nach Gefäßgröße angepasst. Unmittelbar darauf erfolgte der Rückzug des OCT-Katheters mit Geschwindigkeiten von 20 oder 40 mm/s.

Die Kalibrierung des Bildersatzes erfolgte bereits am Terumo® Lunawave® System. Im Gefäßquerschnitt wurde eine digitale Schablone an die Spitze des OCT-Katheterdrahtes angepasst. Nachdem diese einen zuvor bekannten Durchmesser aufwies, erfolgte hierdurch eine Eichung und der Maßstab für die spätere Auswertung konnte korrekt ermittelt werden. Anschließend wurde die kalibrierte Datei zur weiteren Auswertung auf einen PC übertragen.

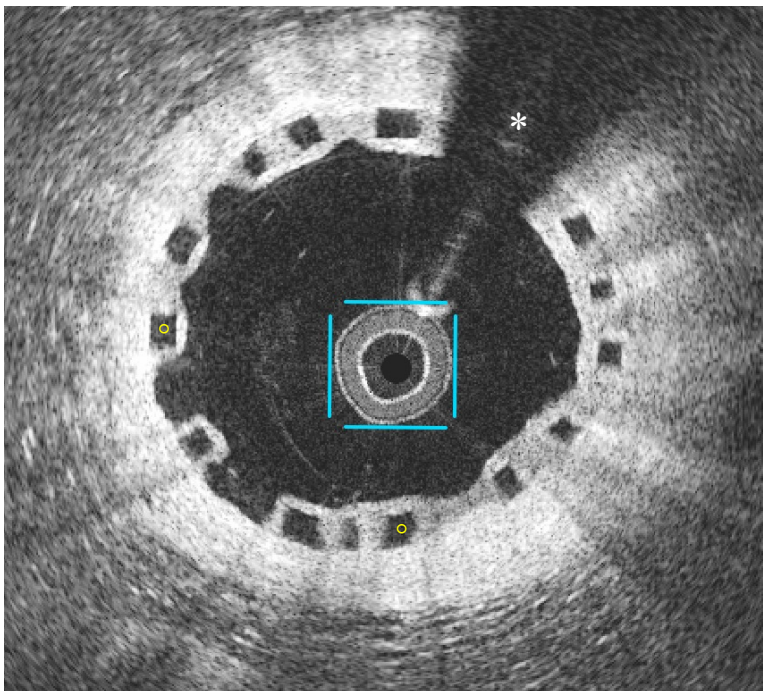


Abbildung 17: Kalibrierung des Katheters im OCT-Querschnitt

OCT-Querschnittsbild eines Herzkranzgefäßes. Der schiffscheibenartige Katheterquerschnitt im Zentrum wurde zur Eichung an eine entsprechende Schablone (hier hellblau hervorgehoben) angepasst. Der dunkle Bereich rechts oben (s. weißer Stern) ist als Schatten des verwendeten Katheterdrahtes zu werten. Die zahlreichen dunklen rechteckigen Strukturen am Rande des Lumens entsprechen den Querschnitten der BVS-Struts (beispielhaft durch gelbe Kreise markiert). Wegen ihrer Polymer-Beschaffenheit (vgl. Kapitel 1.2.3.3) sind diese lichtdurchlässiger und werfen im Gegensatz zu BMS-Struts kaum radiale Schatten.

Dort wurden die Datensätze in die Software Medis QIvus 3.0 (Medis medical imaging systems, Leiden, Niederlande) importiert und offline quantitativ und qualitativ ausgewertet.

3.4.1 Quantitative Auswertung

Zu Beginn erfolgte die Festlegung des Zielsegments, in welchem sich der Stent befand: Die Markierung wurde vom ersten sichtbaren Stent-Strut bis zum letzten gewählt. Bei einem Strut handelt es sich um eine „einzelne“ Strebe im Gerüst des Stents; der Stent besteht aus einer zusammenhängenden Gitterstruktur, wie in Kapitel 1.2.3.3 näher erläutert, welche sich im Querschnittsbild als lose wirkende Streben präsentiert. Diese imponieren als schwarze, lichtdurchlässige Rechtecke, konzentrisch zum Gefäßmittelpunkt angeordnet – die sogenannten Struts. Anschließend folgte die Markierung des proximalen („Pre-“) und distalen („Post-“) Referenz-Segments jeweils 5 mm proximal und distal des Stents, welche zur Ermittlung der Referenz-Werte dienten.

Im Zielsegment erfolgte die Auswertung der axialen Schnittbilder in (mind.) 0,25 mm messenden Abständen. In den Referenzsegmenten wurde jedes Bild im Abstand eines Millimeters analysiert – dies diente zur Ermittlung des Referenzdiameters für das jeweilige Gefäß: Dazu wurden die maximalen Diameter proximal und distal des Stents ermittelt und deren Mittelwert gebildet.

Innerhalb des Zielsegments fand zunächst die Markierung des Stent-Lumens statt, in Abbildung 18 rot markiert.

Darauf folgte die Setzung der Strut-Points (Streben-Punkte) und Markierung der Stent-Kontur, vgl. Abbildung 19A. Hierbei wurden im Folgenden zwei differenzierte Messungen unterschieden:

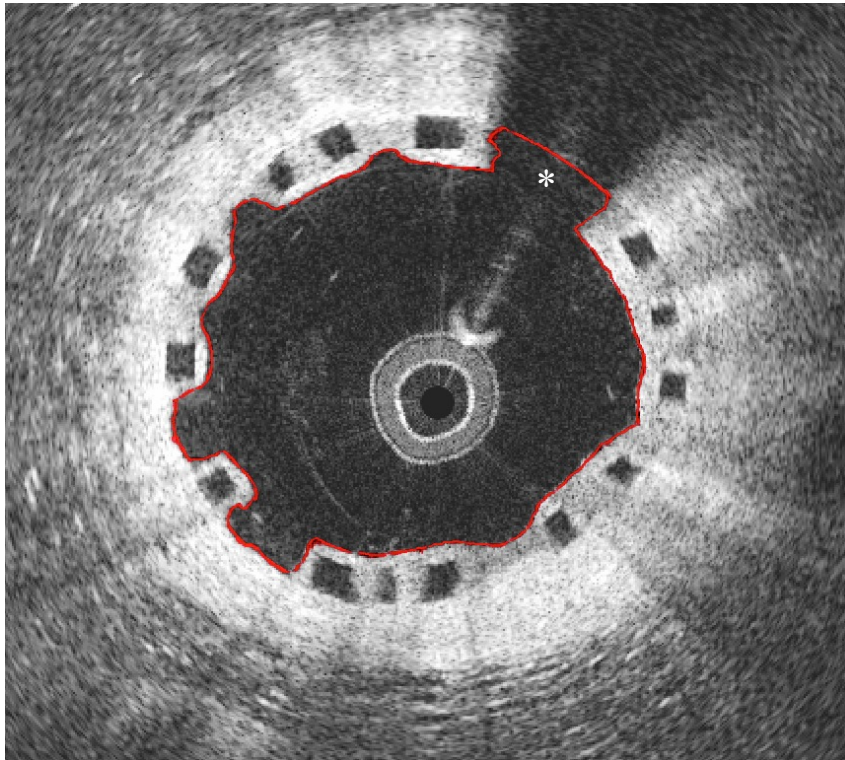


Abbildung 18: Lumenmarkierung im OCT-Querschnitt

OCT-Querschnittsbild eines Herzkranzgefäßes. Das Gefäßlumen wurde in rot markiert. Die Ausbuchtung der Markierung im Bereich des Katheterdrahtschattens rechts oben (s. weißer Stern) kommt zustande, um den unbekannten Lumenverlauf im nicht-verwertbaren Bereich des Katheterschattens standardisiert zu „nullen“. Die Lumenmarkierung in diesem Bereich deckt sich mit dem Linienverlauf der abluminalen Strutmessung, welche im folgenden Schritt hinzugefügt wird. Durch die Deckungsgleichheit der Lumen- und Strutmarkierung im Schattenareal erfolgt der Ausschluss dieses Bereichs zur Vermeidung fehlerhafter Gewebsmessungen.

Zunächst erfolgte die abluminale Messung: Die äußeren abluminalen Strut-Ecken wurden jeweils mit einem Strut-Point versehen. Bei breiteren Struts – beispielsweise durch angeschnittene Gabelungsstellen – wurden entsprechend mehrere Strut-Points gesetzt. Dies diente der höheren Genauigkeit der Messung. Anhand dieser Strut-Points entwarf das Programm eine Näherung der Stent-Kontur, welche später manuell korrigiert und angepasst wurde. Mittels dieser Messung konnten folgende Hauptparameter ermittelt werden: Lumen-Area, Scaffold-Area, Neointima-Area und prozentuale Lumen-Area-Stenoserate, vgl. Abbildung 19D - F.

Im Anschluss wurden im Rahmen einer zweiten sogenannten adluminalen Messung die Strut-Points an die adluminalen Ecken eines Struts verschoben. Dies war nötig für die spätere Berechnung der in Tabelle 3 angegebenen Werte, vor allem der neointimal Thickness per strut, vgl. Abbildung 19A - C.

Die Methodik der quantitativen Analyse und Auswertung ist in Abbildung 19 illustriert:

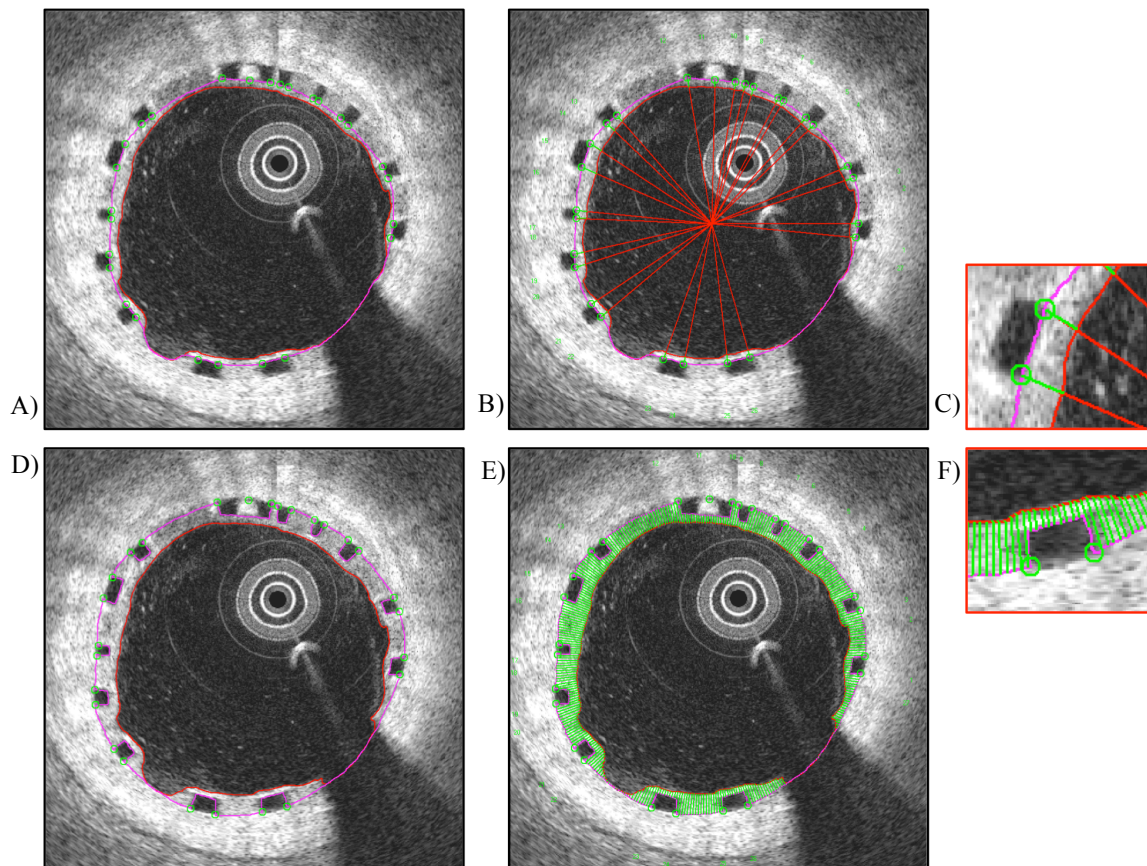


Abbildung 19: Quantitative OCT-Analyse-Methodik [2]

Die Bilder A, B und C demonstrieren die quantitative Messung der Gewebedicke über jeder Stentstrebe. Die rote zirkuläre Linie begrenzt das Gefäßlumen, die violette Linie die adluminale Oberfläche der BVS Struts. Die grüne Linie (C) entspricht der Gewebedicke über dem Strut, gemessen an jeweils zwei Strutpoints pro Strut lotrecht auf der Lumenbegrenzung und radiär auf die Gefäßmitte weisend.

Die Bilder D, E und F zeigen die quantitative Ermittlung der neointimalen Fläche pro Querschnittsbild. Die Fläche innerhalb der roten Linie entspricht der Lumen-Area, die Fläche innerhalb der violetten Linie symbolisiert die Querschnittsfläche des Stents in diesem Bild (abluminal gemessen). Die Differenz aus beiden Flächen ist in der grünen Schraffur dargestellt und ergibt die neointimale Fläche.

Adapted / Reprinted by permission from John Wiley & Sons, Inc.: Baquet, M., et al., Impact of Clinical Presentation on Early Vascular Healing After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation. J Interv Cardiol, 2017. 30(1): p. 16-23.

Lumen-Area, Scaffold-Area, Neointima-Area und prozentuale Lumen-Area-Stenoserate, sowie (neointimal) Thickness of Strut coverage werden hier nochmals eingehend definiert:

Die **Lumen-Area** bezeichnet die Fläche im Gefäßquerschnittsbild, welche vom Gefäßlumen eingenommen wird – **Scaffold-Area** entsprechend die vom Stent eingenommene Fläche im Querschnitt. **Neointima-Area** ergibt sich aus der Subtraktion von Scaffold-Area minus Lumen-Area und entspricht sozusagen dem Bereich zwischen

Lumen und Stensträndern: der Fläche der Neointima. Die **prozentuale Lumen-Area-Stenoserate** wurde berechnet aus dem Verhältnis von tatsächlich vorliegender Lumen-Area und entsprechender Referenz-Lumen-Area. Die Referenz-Lumen-Area soll hierbei dem Gefäßlumen entsprechen, wie es ohne Stent-Implantation vorläge. Dieses Verhältnis wurde separat für jedes Querschnittsbild im Stent berechnet. Die maximale Stenoserate innerhalb aller Querschnittsbilder eines Stents wurde letztlich gewertet.

Das Zustandekommen der Referenz-Lumen-Area soll im Folgenden erläutert werden: Aufgrund mangelnder Baseline-OCT kann der Referenzbezug keinen zeitlichen Vergleich von Follow-Up-OCT zu Baseline-OCT darstellen – eine OCT-Messung vor Stent-Implantation existiert nicht. Vielmehr wurde der Referenzbezug ausschließlich berechnet: Die **Referenzwerte** für die jeweilige Läsion wurden durch sog. Referenzsegmente im OCT (5 mm proximal und 5 mm distal des Stents) ermittelt. Diese Bereiche entsprachen nicht-bestenteten Gefäßanteilen um den tatsächlichen Stent herum. Unter Ausschluss des Stent-Bereichs und bei Extrapolation eines neuen Zielsegments ausnahmslos anhand der stentlosen umrahmenden Referenzbereiche erhielt man einen neuen, berechneten Zielbereich („wie er ohne Stent vorliegend wäre“). Dieser entsprach demselben Gefäßabschnitt wie das vorliegende behandelte Zielsegment – jedoch ohne Stentimplantation. Dadurch konnte eine Gegenüberstellung von tatsächlichem (mit Stent versehenem) Lumen und extrapoliertem (stentlosen) Lumen erfolgen und die prozentuale Lumen-Area-Stenoserate berechnet werden. Der Vergleich war somit nicht zeitlichen Charakters, sondern am ehesten von den stentlosen Randbereichen her räumlich extrapolierter Natur.

Die (neointimal) **Thickness of Strut coverage** wurde definiert als Distanz zwischen adluminaler Strut-Oberfläche und Lumenmarkierung auf einer imaginären lotrechten Linie – ausgehend von jedem Strutpoint zum Zentrum des Stentquerschnitts weisend und zeigte somit die Dicke des Gewebes über dem Strut.

Bezüglich der quantitativen Auswertung galt generell: Die quantitativen Messungen starteten mit dem Bild, in dem mindestens 50 % des abgebildeten Gefäß-Querschnitts von Stent-Struts umgeben waren. Bilder, die unklar oder unbrauchbar waren, oder deren Querschnitte sich (aufgrund von Artefakten bzw. Verunreinigungen) zu weniger als 75 % sinnvoll auswerten ließen, wurden ausgeschlossen. War mehr als ein Drittel des Stents nicht auswertbar, wurde der gesamte Stent ausgeschlossen. Patienten, die mehr als einen Stent erhalten hatten, zeigten häufig Abschnitte in denen sich die Stentstreben

beider Stents überlappten; diese wurden ebenso von der Analyse ausgeschlossen. Der Schattenbereich, welcher durch den Draht des Herzkatheters entstand, wurde aufgrund seiner Unklarheit standardisiert genullt (entsprechend ab- bzw. adluminaler Messung).

Nach Analyse aller Bilder wurden diese von einem zweiten Beobachter kontrolliert. Abschließend erfolgte der Daten-Export, welchen die Medis QIvus 3.0 (Medis Medical Imaging Systems, Leiden, The Netherlands) Software direkt im Microsoft® Excel-Format erzeugte. Die Tabellen wurden analysiert und zur besseren Anschaulichkeit geringfügig modifiziert. Die Referenzwerte beispielsweise wurden anhand vorgegebener Makros des Programms aus den zuvor markierten Referenzsegmenten errechnet und über die gesamte Segmentlänge (also proximales Referenzsegment + Zielsegment (inkl. Stent) + distales Referenzsegment) extrapoliert. Dies führte zu sehr hoher Genauigkeit, da hierbei die Extrapolation für die Referenzwerte über die gesamte Segmentlänge und somit sämtliche Stentquerschnitte erfolgte – unabhängig davon, ob einzelne Bilder ausgeschlossen waren oder nicht. Aus den Tabellen konnten die untersuchten Informationen ermittelt werden.

Auf diese Weise wurden in ab- und adluminaler Messung jeweils 2780 OCT-Querschnittsbilder ausgewertet.

3.4.2 Qualitative Auswertung

Anschließend erfolgte eine qualitative Auswertung der OCT-Bilder. Dabei wurden die Stent-Struts von zwei Untersuchern qualitativ primär in die vier Kategorien covered, uncovered, malapposed oder protruding eingeteilt, vgl. Abbildung 20A.

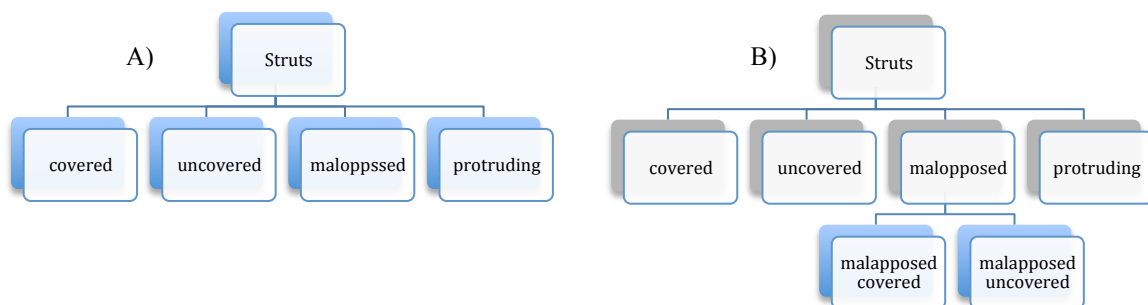


Abbildung 20: Schema der qualitativen Strut-Differenzierung

A) Primäre qualitative Strut-Differenzierung.

B) Sekundäre qualitative Strut-Differenzierung zur Berechnung des Healing-Scores.

III. Material und Methoden

Hierbei entsprach **covered** einem von Gewebe überzogenem Strut. **Uncovered** Struts entbehrten teilweise oder vollständig der Bedeckung mit Gewebe. Ein Strut galt als **protruding**, sofern mehr als 50 % der Strutdicke ins Gefäßlumen hineinragte. **Malapposed** Struts waren Struts, deren abluminale Seite nicht korrekt an der Gefäßwand anlag. Hierfür gab es zwei Gründe: ungenügend großer Druck bei Positionierung des Stents und Lokalisierung vor Ostien und Abgängen von Seitästen des Gefäßes. Eine bildhafte Darstellung der Strut-Qualitäten ist in Abbildung 21 wiedergegeben:

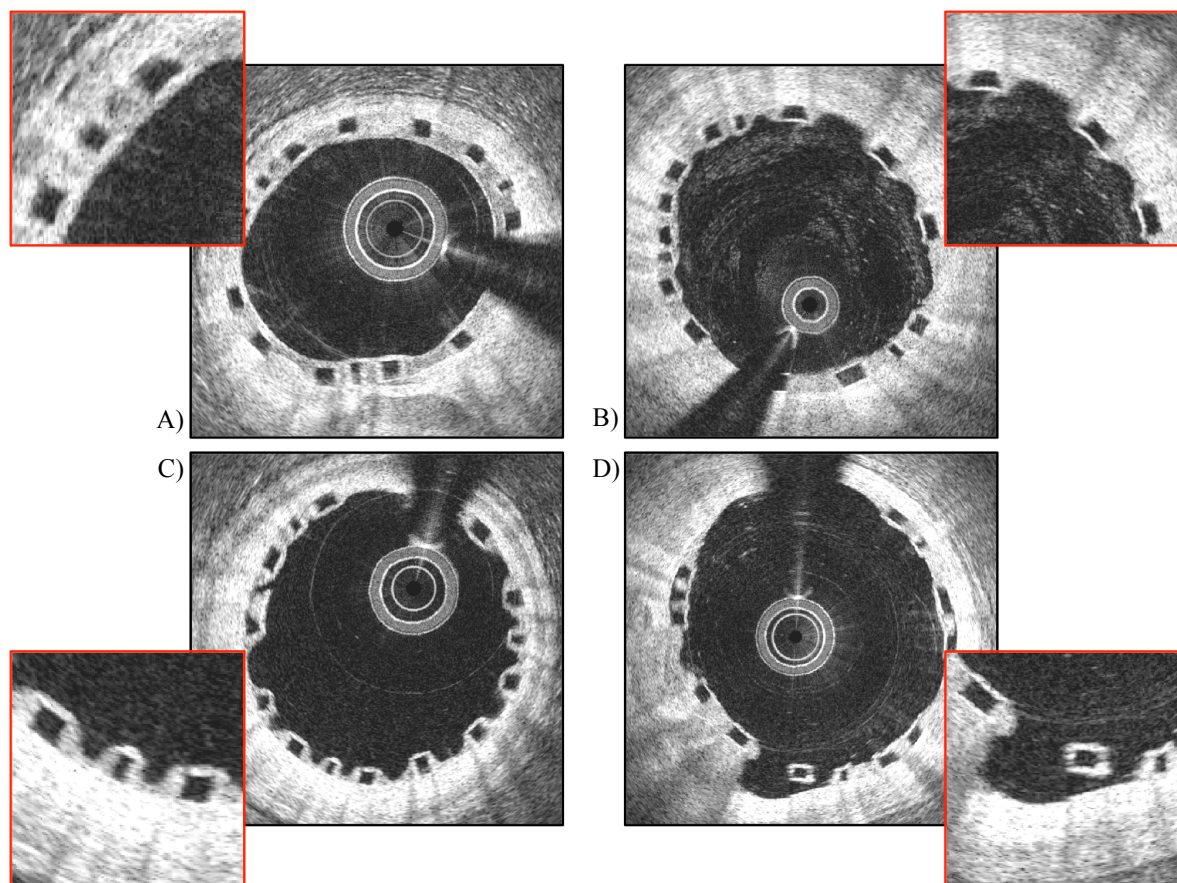


Abbildung 21: Qualitative OCT-Analyse-Methodik [2]

Bildhafte Beispiele der verschiedenen qualitativen Strut-Entitäten. Dabei stellen die rot umrahmten Quadrate Vergrößerungen des jeweils verbundenen Querschnittbildes dar:

- A) Covered Struts, neointimales Gewebe auf der adluminalen Strutoberfläche erkennbar.
- B) Uncovered Struts, kein neointimales Gewebe auf der adluminalen Strutoberfläche sichtbar.
- C) Protruding Struts, ins Gewebelumen hineinragend; weniger als 50 % des Struts waren in Neointima eingebettet.
- D) Malapposed Struts, die abluminale Strutoberfläche ist nicht an die Gefäßwand angelegt.

Adapted / Reprinted by permission from John Wiley & Sons, Inc.: Baquet, M., et al., Impact of Clinical Presentation on Early Vascular Healing After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation. J Interv Cardiol, 2017. 30(1): p. 16-23.

Gemäß der hier erläuterten und verwendeten Messmethodik ergänzen sich die Raten der vier primären qualitativen Strut-Entitäten (covered, uncovered, malapposed und protruding) zu insgesamt 100 %. Weiterführende Differenzierungen von protruding und malapposed Struts können eine sekundäre Zuordnung dieser Qualitäten zu den uncovered bzw. covered Struts erlauben. Diese wurde im Rahmen dieser Dissertation lediglich bei malapposed Struts durchgeführt: Malapposed Struts wurden weiter unterteilt in malapposed-uncovered und malapposed-covered, vgl. Abbildung 20B. Diese Unterteilung diente u.a. der Berechnung des sog. neointimalen Healing-Scores.

Der Healing-Score dient der Einschätzung über die Stenteinheilung im Gewebe und lässt sich gemäß Räber et al. [72] wie im Folgenden erklärt ermitteln. Dabei ist ein geringerer Wert mit besserer Einheilung des Stents im Gewebe assoziiert.

$$\text{Healing-Score} = (\%ILD \times 4) + (\%mu \times 3) + (\%u \times 2) + (\%m \times 1)$$

ILD=intraluminal defect; mu=malapposed-uncovered Stents; u=uncovered Stents; m=malapposed Stents

Insgesamt wurden 17166 Struts bei ACS-Patienten und 23045 Struts bei SAP-Patienten ausgewertet, was in Summe 40211 qualitativ ausgewertete Stent-Struts ergibt.

3.5 Analyse der quantitativen koronaren Angiographie (QCA)

Die quantitative koronare Angiographie (QCA) ist eine Methodik zur Dimensionsbestimmung diverser Größen der Koronarien im Bild bzw. Film der Angiographie.

Jede behandelte Läsion wurde mittels QCA zu mehreren Zeitpunkten untersucht: vor und nach Stentimplantation, sowie sechs bis acht Wochen nach Implantation der Stents. Damit liegt eine Baseline- und Follow-Up-Messung vor. Die Untersuchung erfolgte in passend gepaarten angiographischen Schnitten. Zur Bestimmung des interpolierten Referenz-(Gefäß)-Diameters wurden 5 mm Gefäßabschnitte proximal und distal des Stents (Peri-Stent) analysiert, vgl. auch Referenzwerte in der OCT, Kapitel 3.4.1. Für die Offline-Analyse der koronaren Angiographie-Bilder wurde die Software Medis

QAngio XA 7.3 (Medis, Medical Imaging Systems, Leiden, The Netherlands) verwendet.

Im Falle unserer Studie wurden mittels QCA unter anderem **Referenz-Diameter** (Durchmesser des Gefäßes, durch Referenzbereiche am Rand interpoliert, s.o.), **minimaler Lumen-Diameter** (kleinster Querschnitts-Durchmesser des Lumens im Stent), die **prozentuale Diameter-Stenoserate** (Verhältnis aus minimalem Lumen Diameter und Referenz-Diameter) im Stent bzw. im Peri-Stent-Bereich, sowie der **Late-Lumen-Loss** im bioresorbierbaren Stent und im Segment ermittelt: Der Gefäßdurchmesser eines behandelten Segments verschmälert sich nach primärer Weitung allmählich aufgrund neointimaler Hyperplasie und vaskulärer Kontraktion wieder, was auch als Late-Lumen-Loss bezeichnet wird. Dieser ist definiert als Differenz des minimalen Lumen Durchmessers zum Zeitpunkt der Prozedur und der Follow-Up-Untersuchung [32].

Aufgrund des im Rahmen dieser Arbeit vorliegenden messmethodischen Hauptaugenmerks auf Seiten der OCT wurde auf eine weiterführende Erläuterung des Ablaufs und der Funktionsweise der QCA im Zuge dieser Dissertation verzichtet.

3.6 Statistische Auswertung

Das Studienkollektiv wurde gemäß der klinischen Primärdiagnose zum Zeitpunkt der Index-PCI in zwei Gruppen unterteilt. Im ACS-Kollektiv waren 12 Patienten vertreten, im SAP-Kollektiv 14. Die Baseline-Kriterien der Untersuchungsgruppen enthielten Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie medizinische Befunde und Vorgeschichte. Nähere Informationen diesbzgl. sind Tabelle 2 in Kapitel 4.1 zu entnehmen.

Die gemessenen kontinuierlichen Parameter wurden als Wert \pm Standardabweichung dargestellt, relative Parameter als Anteile oder Prozentwerte. Die Güte der Wahrscheinlichkeitsverteilungen wurde mittels Kolmogorow-Smirnow-Test überprüft. Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen (z.B. bei verschiedenen Messungen von Gefäß- bzw. Stentdurchmessern) wurden via Student's t-test oder mittels Wilcoxon rank sum test (kontinuierliche Daten) auf Signifikanz geprüft, bzw. via Chi-Quadrat-Test

oder Fisher's exact test (kategorische Daten), bei dem der zu erwartende Zellwert < 5 entspricht. Ein zweiseitiger p-Wert von $< 0,05$ zeigte statistische Signifikanz an. Zur Analyse wurde die statistische Software R-Statistics (Version 3.1.0) verwendet.

3.7 Definitionen der Methodik

In diesem Kapitel werden Definitionen, die in dieser Studie verwendet wurden, aufgeführt:

KHK, ACS und SAP: Auf die koronare Herzkrankheit (KHK), das akute Koronarsyndrom (ACS), sowie die stabile Angina pectoris (SAP) wurde ausführlich in Kapitel 1.1 eingegangen. Die Definitionen können dort nochmals nachgelesen werden.

MACE: Sog. Major Adverse Cardiac Events (MACE) bestehend aus Herztod, Herzinfarkt, Stent-Thrombose oder benötigte Revaskularisierungseingriffe [40]. Die MACE-Rate fand im Rahmen dieser Dissertation vorwiegend bei der Evaluation diverser Stent-Typen Anwendung, vgl. Kapitel 1.2.3.

Restenose: Unter Restenose versteht man das Wiederauftreten der Verengung eines Blutgefäßes, häufig nach primärer Erweiterung (beispielsweise mittels Ballondilatation oder Stentimplantation). Dies resultiert in verminderten vaskulärem Blutfluss. [30]

In-Stent-Thrombose: (In-)Stent-Thrombose bezeichnet eine nach Implantation auftretende Thrombose innerhalb des eingesetzten Stents. Aufgrund der Gewebeschädigung der Gefäßwand im Rahmen der Fremdkörper-Implantation bildet sich ein Thrombus, welcher den Blutfluss im Gefäß behindert. [30]

NYHA: Die **New York Heart Association** entwickelte vier Stadien gemäß der subjektiven Beschwerden bei erworbenen Herzvitien bzw. Herzinsuffizienz [18]:

Stadium I:	Keine Beschwerden
Stadium II:	Beschwerden bei starker körperlicher Belastung
Stadium III:	Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung
Stadium IV:	Beschwerden bereits in Ruhe

TIMI FLOW: Der **thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) – Flow** gibt qualitativ verschiedene Grade von angiographischem Fluss im infarzierten Herzkranzgefäß an, wobei Grad 3 das Ziel der Reperfusionstherapie darstellt [19]:

Grad 0: Kompletter Verschluss

Grad 1: Geringe Menge Kontrastmittel passiert den Obstruktionspunkt ohne Perfusion des distalen Koronarbettes

Grad 2: Verzögerte Perfusion des gesamten infarzierten Gefäßes ins distale Gefäßbett

Grad 3: Vollständige Perfusion des infarzierten Gefäßes mit normalem Fluss

AHA/ACC Class: Klassifikation von Koronar-Läsion bzgl. der Risikos und der Erfolgsaussicht einer Intervention gemäß der *American Heart Association (AHA)* bzw. dem *American College of Cardiology (ACC)*. Ein gekürzter Auszug der charakteristischen Eigenschaften für den jeweiligen Typ soll im Folgenden wiedergegeben werden:

Typ A (hohe Erfolgsrate, geringes Risiko): kurzstreckig (< 10 mm Länge), konzentrisch, gut zugänglich, nicht angewinkeltes Segment (< 45°), glatte Kontur, geringe oder keine Kalzifikation, nicht vollständig verschlossen, keine ostiale Lokalisation, keine Hauptstamm-Beteiligung, Abwesenheit eines Thrombus

Typ B (moderate Erfolgsrate, moderates Risiko): B1 bei Vorliegen von einem Charakteristikum; B2 bei ≥ 2 Charakteristika: tubulär (10 - 20 mm Länge), exzentrisch, moderate Windung des proximalen Segments, moderat angewinkeltes Segment (> 45°, < 90°), irreguläre Kontur, moderate bis schwere Kalzifikation, totale Okklusion weniger als 3 Monate alt, ostiale Lokalisation, Bifurkationsläsionen mit Doppeldraht-Führung, mäßiggradig thrombogenes Material vorhanden

Typ C (geringe Erfolgsrate, hohes Risiko): diffus (≥ 2 cm Länge), exzessive Windung des proximalen Segments, extrem angewinkeltes Segment (> 90°), totale Okklusion älter als 3 Monate, Unvermögen große Seitäste zu schützen, degenerierte Venen-Grafts mit brüchigen Läsionen

Diese Übersicht erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. [73]

III. Material und Methoden

OCT: Die optische Kohärenztomographie stellt eine Form der intravaskulären Diagnostik dar und wurde bereits ausgiebig in Kapitel 1.3.2 besprochen. Diesbezügliche Definitionen liegen in Kapitel 3.4 vor.

Healing-Score: Dient der Einschätzung der Stenteinheilung im Gewebe. Lässt sich gemäß Räber et al. [72] wie im Folgenden erklärt ermitteln. Dabei ist ein geringerer Wert mit besserer Einheilung des Stents im Gewebe assoziiert.

$$\text{Healing-Score} = (\%ILD \times 4) + (\%\mu \times 3) + (\%u \times 2) + (\%m \times 1)$$

ILD=intraluminal defect; μ =uncovered-malapposed Stents; u=uncovered Stents; m=malapposed Stents

QCA: Die quantitative koronare Angiographie (QCA) ist eine Methodik zur Dimensionsbestimmung der Koronarien im Bild bzw. Film der Angiographie. Eine weiterführende Erklärung samt zugehöriger Definitionen ist in Kapitel 3.5 zu finden.

IV. Ergebnisse

4.1 Baseline

Insgesamt nahmen 26 Patienten an der Studie teil – 12 Patienten stellten sich mit akutem Koronarsyndrom und 14 mit stabiler Angina pectoris vor. Alle erhielten im Zeitraum von Mai 2013 bis Juni 2014 mindestens einen bioresorbierbaren Stent (Absorb Version 1.1, Abbot Vascular, Santa Clara, California, USA). Das Durchschnittsalter lag bei $65 \pm 9,8$ Jahren, 11,5 % der Patienten waren weiblichen und 88,5 % männlichen Geschlechts.

Bezüglich Risikofaktoren und Vorerkrankungen präsentierte sich nahezu ein Drittel der Studienteilnehmer mit Diabetes mellitus, 88,5 % litten unter arterieller Hypertonie. Eine positive Raucheranamnese ließ sich bei 26,9 % eruieren und 34,6 % der Patienten hatten bereits in der Vergangenheit koronare Interventionen erhalten. Bei mehr als 90 % der Patienten wurde in der Index-PCI eine Mehr-Gefäß-KHK festgestellt.

Hinsichtlich der klinischen Baseline-Kriterien ließ sich kein signifikanter Unterschied zwischen der ACS- und SAP-Patienten-Gruppe feststellen, was die Vergleichbarkeit der Gruppen unterstreicht. Ausführliche Informationen hierzu können Tabelle 2 entnommen werden.

Während der Baseline-, oder sog. Index-PCI wurden insgesamt 33 Stents implantiert. Davon 16 bei ACS- und 17 bei SAP-Patienten. Die korrekte Positionierung und die damit verbundene erfolgreiche Revaskularisierung konnte bei allen 26 Patienten angiographisch nachgewiesen werden. Sechs Patienten erhielten mehr als einen Stent. Die in der Studie verwendeten Stents wiesen im Mittel einen Durchmesser von $3,1 \pm 0,4$ mm und eine Länge von $20,4 \pm 5,8$ mm auf. Hierbei lag kein relevanter Unterschied zwischen beiden Vergleichsgruppen vor.

Tabelle 2: Klinische und prozedurale Baseline Kriterien [2]

	Gesamt (n=26)	ACS (n=12)	SAP (n=14)	p-Wert
Alter in Jahren	65±9.8	63.6±9.6	67±9.9	0.38
Männlich	23 (88.5)	12 (100.0)	11 (78.6)	0.28
Hypertension	23 (88.5)	10 (83.3)	13 (92.9)	0.89
Hyperlipidämie	7 (26.9)	4 (33.3)	3 (21.4)	0.51
Diabetes mellitus	8 (30.8)	5 (41.7)	3 (21.4)	0.49
Raucher	7 (26.9)	4 (33.3)	3 (21.4)	0.75
NYHA Klasse ≥ 2	5 (19.2)	2 (16.7)	3 (21.4)	> 0.99
Chronische Nierenerkrankung	4 (15.4)	0 (0.0)	4 (28.6)	0.14
Myokardinfarkt in Vorgeschichte	7 (26.9)	4 (33.3)	3 (21.4)	0.81
PCI in Vorgeschichte	9 (34.6)	4 (33.3)	5 (35.7)	> 0.99
Koronararterieller Bypass in Vorgeschichte	9 (34.6)	4 (33.3)	5 (35.7)	> 0.99
LVEF < 50 %	9 (34.6)	5 (41.7)	4 (28.6)	0.85
Ausprägung der KHK - Ein-Gefäß - Zwei-Gefäß - Drei-Gefäß	2 (7.7) 11 (42.3) 13 (50.0)	0 (0.0) 8 (66.7) 4 (33.3)	2 (14.3) 3 (21.4) 9 (64.3)	0.07
TIMI Flow < 3 before PCI	9 (34.6)	7 (58.3)	2 (14.3)	0.05
TIMI Flow < 3 after PCI	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (7.1)	> 0.99
AHA/ACC Class - A - B1 - B2 - C	1 (3.8) 8 (30.8) 11 (42.3) 6 (23.1)	0 (0.0) 4 (33.3) 6 (50.0) 2 (16.7)	1 (7.1) 4 (28.6) 5 (35.7) 6 (28.6)	0.82
Implantierte BVS Größe (mm)	3.1±0.4	3.2±0.4	3.1±0.4	0.76
Implantierte BVS Länge (mm)	20.4±5.8	20±6	20.8±5.8	0.69

Die angegebenen Werte entsprechen dem Mittelwert ± Standardabweichung bzw. der relativen Anzahl n (%). LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA = New York Heart Association; TIMI = Thrombolysis in myocardial Infarction; AHA = American Heart Association; ACC = American College of Cardiology; Klassifikationen siehe Kapitel 3.7

Adapted / Reprinted by permission from John Wiley & Sons, Inc.: Baquet, M., et al., Impact of Clinical Presentation on Early Vascular Healing After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation. J Interv Cardiol, 2017. 30(1): p. 16-23.

4.2 Follow-Up

Innerhalb des Follow-Up-Zeitraums von ca. sieben Wochen benötigte keiner der Patienten eine weitere / notfallmäßige interventionelle Revaskularisation. Sog. Major Adverse Cardiac Events (MACE) traten ebenfalls nicht auf. (Definition von MACE siehe Kapitel 3.7). In beiden Vergleichsgruppen erreichten wir ein Follow-Up von 100 %. Nach einem mittleren Zeitraum von $6,8 \pm 0,9$ Wochen wurde bei jedem Patienten der beiden Patientenkollektive eine Koronarangiographie mit anschließender OCT- und QCA-Analyse durchgeführt (ACS $7,1 \pm 1,1$ Wochen und SAP $6,5 \pm 0,6$ Wochen; $p = 0,13$).

4.2.1 OCT-Ergebnisse

Die Analysen der OCT-Messungen fanden auf Strut-, axialer Schnittbild-, und Stent-Ebene statt. Im Mittel wurden $84,2 \pm 22,7$ Querschnittsbilder pro Stent (ACS: $84,1 \pm 20,8$ vs. SAP: $84,4 \pm 25,0$; $p = 0,97$) und 1643 ± 461 Struts pro Stent (ACS: 1640 ± 386 vs. SAP: 1647 ± 536 ; $p = 0,96$) untersucht. Bei insgesamt 33 eingesetzten bioresorbierbaren Stents wurden quantitativ 27115 Struts und qualitativ 40211 Struts beurteilt. Quantitative sowie qualitative Ergebnisse können Tabelle 3 entnommen werden.

Nach ca. sieben Wochen lagen in beiden Untersuchungsgruppen lediglich weniger als 1 % der Struts als uncovered vor. Hierbei unterschieden sich ACS- und SAP-Patienten nicht signifikant.

Die qualitative Untersuchung der Struts ergab weiterhin einen höheren Anteil von malapposed (ACS: $0,39 \pm 0,51$ vs. SAP: $2,48 \pm 5,74$; $p = 0,15$) und protruding (ACS: $1,26 \pm 2,76$ vs. SAP: $4,38 \pm 6,55$; $p = 0,08$) Struts, sowie einen höheren neointimalen Healing-Score (ACS: $1,9 \pm 1,7$ vs. SAP: $5,3 \pm 7,3$; $p = 0,08$) bei den SAP Patienten im Vergleich zum ACS-Kollektiv. Eine Visualisierung dieser Werte ist dem nachfolgenden Diagramm, Abbildung 22, auf Seite 50 zu entnehmen.

Tabelle 3: OCT Analyse nach 6 - 8 Wochen Follow-Up [2]

	Gesamt (n=26)	ACS (n=12)	SAP (n=14)	p-Wert
Healing-Score	3.6±5.6	1.9±1.7	5.3±7.3	0.08
Minimaler Lumen-Diameter (mm)	2.3±0.5	2.3±0.4	2.4±0.5	0.57
Minimale Lumen-Fläche (mm²)	4.5±1.7	4.3±1.5	4.7±1.9	0.47
Durchschnittlicher Lumen-Fläche (mm²)	5.8±2.0	5.6±1.9	5.9±2.1	0.6
Minimale Scaffold-Fläche (mm²)	5.3±1.8	5.1±1.7	5.4±2.0	0.54
Durchschnittliche Scaffold-Fläche (mm²)	6.6±0.2	6,8±2,2	6,5±2,0	0,63
Minimaler Scaffold-Durchmesser (mm)	2.5±0.5	2.5±0.4	2.6±0.5	0.62
Durchschnittlicher Scaffold-Durchmesser (mm)	2.9±0.5	2.8±0.5	2.9±0.5	0.67
Minimale neointimale Fläche (mm²)	0.4±0.1	0.4±0.1	0.4±0.1	0.81
Durchschnittliche neointimale Fläche (mm²)	0.9±0.2	0.9±0.2	0.9±0.2	0.71
% Lumen-Durchmesser-Stenose	12.7±10.8	13.1±9.5	12.3±12.2	0.83
% Lumen-Fläche-Stenose	23.2±19.3	24.2±16.7	22.3±22.0	0.78
Durchschnittliche Gewebedicke/Strut (mm)	0.09±0.02	0.09±0.02	0.09±0.01	0.86

Die angegebenen Werte entsprechen dem Mittelwert ± Standardabweichung.

Adapted / Reprinted by permission from John Wiley & Sons, Inc.: Baquet, M., et al., Impact of Clinical Presentation on Early Vascular Healing After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation. J Interv Cardiol, 2017. 30(1): p. 16-23.

Gemäß der in Kapitel 3.4.2 erläuterten Klassifikation der primären Differenzierung in die vier Strut-Entitäten covered, uncovered, malapposed und protruding lagen zum Zeitpunkt des Follow-Up-OCTs etwa 95 % aller untersuchten Struts des gesamten Studienkollektivs als covered vor und waren damit sehr gut ins Gewebe eingewachsen.

Im Rahmen der Healing-Score-Berechnung differenzierten wir weiterhin alle primären malapposed Struts als sekundär malapposed-covered bzw. -uncovered. Unter Berücksichtigung einer wiederum geringen uncovered Rate (< 15 % innerhalb der malapposed Struts, entspricht einem Anteil von < 0,3 % aller qualitativ bewerteter Struts) resultiert eine tatsächliche primäre covered Strut-Rate des gesamten Untersuchungskollektivs, welche die oben erwähnten 95 % sogar noch übersteigt.

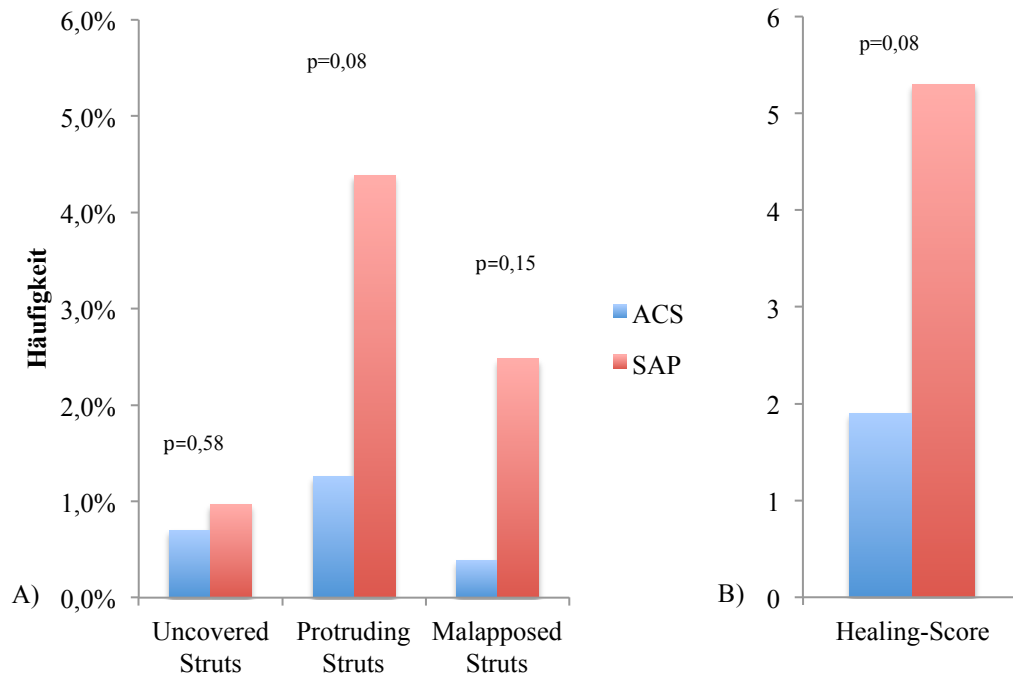


Abbildung 22: Resultate der qualitativen OCT-Analyse [2]

A) Prozentuale Anteile der uncovered, protruding und malapposed Struts 6,8 Wochen nach BVS-Implantation bei ACS- und SAP-Patienten.

B) Healing-Score bei ACS- und SAP-Patienten 6,8 Wochen nach BVS-Implantation.

Adapted / Reprinted by permission from John Wiley & Sons, Inc.: Baquet, M., et al., Impact of Clinical Presentation on Early Vascular Healing After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation. J Interv Cardiol, 2017. 30(1): p. 16-23.

Im Rahmen der quantitativen Messungen bezogen auf die Dicke der gebildeten Neointima pro Strut konnte sechs bis acht Wochen nach BVS-Implantation kein Unterschied bzgl. der ACS- und SAP-Patientengruppe festgestellt werden (ACS: $0,09 \pm 0,02$ mm vs. SAP: $0,09 \pm 0,01$ mm; $p = 0,86$). Die durchschnittliche neointimale Fläche pro Querschnittsbild war ebenso vergleichbar in beiden Gruppen ($p = 0,71$).

Die prozentualen Stenoserraten der Lumen-Fläche (ACS $23,2 \pm 19,3$ % vs. SAP $24,2 \pm 16,7$ %; $p = 0,78$) sowie des Lumen-Durchmessers (ACS $13,1 \pm 9,5$ % vs. SAP $12,3 \pm 12,2$ %; $p = 0,83$) waren bei beiden Vergleichsgruppen gering und unterschieden sich sieben Wochen nach BVS-Implantation nicht signifikant.

4.2.2 QCA-Ergebnisse

Die Analyse der quantitativen Koronar-Angiographie wurde zum Zeitpunkt der Baseline-PCI und der sieben Wochen später erfolgten Re-Koronarangiographie

IV. Ergebnisse

durchgeführt. Dabei wurden keine Unterschiede bzgl. QCA-Messungen bei beiden Gruppen festgestellt, vgl. Tabelle 4.

Tabelle 4: Quantitative koronare Angiographie-Messungen [2]

	Gesamt (n=26)	ACS (n=12)	SAP (n=14)	p- Wert
Gefäßgröße (mm)	2.57±0.4	2.63±0.4	2.51±0.5	0.48
Stenosenlänge (mm)	23.7±13.9	23.6±15.5	23.8±13.0	0.98
Minimaler Lumen-Durchmesser (mm)				
- vor PCI	0.87±0.5	0.77±0.6	0.95±0.4	0.38
- im BVS nach PCI	2.36±0.4	2.38±0.4	2.33±0.4	0.77
- im Segment nach PCI	2.21±0.4	2.36±0.5	2.09±0.4	0.14
- im BVS z. Zeitpunkt des Re-Angiogramms	2.30±0.4	2.29±0.3	2.31±0.5	0.94
- im Segment z. Zeitpunkt des Re-Angiogramms	2.17±0.5	2.17±0.5	2.16±0.4	0.96
% Durchmesser-Stenose				
- vor PCI	66.2±17.6	70.9±21.2	62.2±13.5	0.23
- im BVS nach PCI	9.7±7.4	9.9±7.1	9.6±7.9	0.92
- im Segment nach PCI	15.0±11.0	11.1±8.9	18.4±11.8	0.09
- im BVS z. Zeitpunkt des Re-Angiogramms	10.2±7.1	10.9±8.4	9.6±6.2	0.67
- im Segment z. Zeitpunkt des Re-Angiogramms	15.5±13.9	16.6±16.7	14.6±11.6	0.75
Akute Lumen-Zunahme (mm)	1.49±0.6	1.61±0.7	1.38±0.5	0.34
Lumen-Loss (mm)				
- im BVS	0.23±0.7	0.28±0.8	0.19±0.7	0.76
- im Segment	0.19±0.8	0.26±0.8	0.15±0.8	0.34

Die angegebenen Werte entsprechen dem Mittelwert ± Standardabweichung bzw. der prozentualen Anzahl n (%).

Adapted / Reprinted by permission from John Wiley & Sons, Inc.: Baquet, M., et al., Impact of Clinical Presentation on Early Vascular Healing After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation. J Interv Cardiol, 2017. 30(1): p. 16-23.

Der sog. (Late)-Lumen-Loss (Definition: siehe Kapitel 3.5) innerhalb des BVS betrug 0,19 mm bei SAP-Patienten verglichen mit 0,28 mm bei ACS-Patienten ($p = 0,76$). Die prozentuale Diameter-Stenose war in beiden Gruppen gering und entsprach näherungsweise den Ergebnissen der OCT-Messungen, vgl. %-Diameter-Stenose in Tabelle 3 und Tabelle 4.

V. Diskussion

Die aktuelle Studie untersuchte erstmals den Einfluss der klinischen Manifestation der KHK (ACS oder SAP) auf den frühen intravaskulären Heilungsprozess der Koronargefäße im Zeitraum von sechs bis acht Wochen nach Implantation von bioresorbierbaren Stents.

Die Hauptergebnisse innerhalb dieses Beobachtungszeitraums waren:

- 1.) Der intravaskuläre Heilungsprozess der mit einem Stent versehenen Gefäßwand war nahezu abgeschlossen ohne jegliches Auftreten eines Thrombus.
- 2.) Die untersuchten Studiengruppen, ACS- und SAP-Patienten, wiesen vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf die quantitative Auswertung der neointimalen Gewebsneubildung im Stent-Bereich auf.
- 3.) Der Anteil der als malapposed und protruding klassifizierten Struts wie auch der Healing-Score war bei den SAP-Patienten jedoch höher als bei den ACS-Patienten.

Unabhängig von der klinischen Manifestation der KHK ist die hier untersuchte Art des Koronarstents aufgrund zahlreicher Faktoren von hohem therapeutischem Interesse:

Der bioresorbierbare Stent liefert durch den Kompromiss aus vorübergehender mechanischer Unterstützung und fremdkörperfreier Abheilung der Gefäßwand nach Resorption entscheidende Vorteile gegenüber permanenten metallischen Stents. Entzündungsreaktionen, welche in Stents auf metallischer Basis aufgrund des zurückbleibenden Materials entstehen [74], sollen umgangen werden und letztlich zu besserem vaskulärem Heilungsverhalten und Wiedererlangen einer physiologischen Vasomotion der behandelten Koronarien führen [75]. Hinsichtlich der Effektivität von bioresorbierbaren Stents und Drug-Eluting Stents konnten anhand aktueller, u.a. randomisierter Studien in selektionierten Patientenpopulationen vergleichbare Ergebnisse gezeigt werden [51, 53, 74-76] , vgl. hierzu auch Kapitel 1.2.3.3.

5.1 In-Stent-Thrombose

Das Ausmaß der Stentthromboseraten nach Implantation von bioresorbierbaren Stents steht im Fokus der aktuellen Forschung: Während der Absorb-Stent einerseits im kurzfristigen Verlauf eine durchaus niedrige Stentthromboserate aufwies [77], zeigten Register- und auch randomisierte Studien nicht unerhebliche Stentthrombose-Risiken auf [50, 52, 53, 78]. Aktuelle, zum Teil randomisierte Studien konnten eine höhere Stentthromboserate zwei bzw. drei Jahre nach BVS-Implantation im Vergleich zum DES feststellen [54-56]. Als mögliche Erklärungsansätze für die erhöhten Stentthromboseraten wurden prozeduralen Faktoren wie Gefäßdissektion, eine inkomplette Anlagerung der Stentstreben an die Gefäßwand oder eine ungenügende Läsionspräparation identifiziert – des Weiteren spielt die Behandlung plaquereicher und kalzifizierter Gefäßabschnitte eine tragende Rolle [50, 79-81]. Späte Stentthrombosen lassen sich außerdem durch begleitende inflammatorische Prozesse und dadurch resultierende Malapposition der Stentstreben erklären sowie möglicherweise auch durch eine geringere gleichförmig-radiale Expansionskraft des BVS im Vergleich zum DES und damit verbundener Veränderung des Blutflusses [82, 83].

Eine weitere Erklärung lässt eine Beobachtung der *GHOST-EU-Studie* zu: Unter anderem fiel auf, dass knapp 70 % der BVS-Stent-Thrombosen bereits in den ersten 30 Tagen nach Implantation auftraten [50]. Dies könnte Rückschlüsse über eine prothrombotische Wirkung der 155 - 157 µm breiten und aufgrund der Everolimus-Beschichtung verzögert endothelialisierten BVS-Struts zulassen. Bei Metallstents wurde ex vivo schon vor einigen Jahren eine um den Faktor 1,5-fach erhöhte Thrombogenität von 162 µm breiten Struts gegenüber halb so schmalen, ansonsten identischen Struts mit 81 µm Breite berichtet [84].

Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse unserer Studie von großem klinischem Interesse und bedürfen auch in dieser Hinsicht eines weiterführenden Vergleichs mit metallischen Stents. Die beobachtete neointimale Gewebedicke über jeder Stentstrebe lag im Rahmen unserer Studie bei $0,09 \pm 0,02$ mm. Hinsichtlich der frühen Stentstreben-Endothelialisierung metallischer Stents ließen sich folgende Daten eruieren: Die mittleren neointimalen Gewebedicken ein bis drei Monate nach Implantation eines Drug-Eluting-Stents waren ähnlich und betrugen im Durchschnitt bei Sirolimus-Eluting-Stents 0,031 - 0,045 mm, bei Zotarolimus-Eluting-Stents 0,074 - 0,1261 mm

und bei Everolimus-Eluting-Stents 0,059 - 0,075 mm. Bare-Metall-Stents hingegen waren mit einer Neointimadicke von 0,35 mm gewebereicher bedeckt. [85-88]

Des Weiteren wurden weniger als 1 % der untersuchten Stentstreben der hier zugrunde liegenden Studie sechs bis acht Wochen nach Stent-Implantation in der OCT-Untersuchung als uncovered und somit als nicht endothelialisiert klassifiziert. In einer 2015 von Lee et al. publizierten Metaanalyse von Studien, welche das Einheilungsmuster von metallischen Stent-Struts untersuchten, wurde bei Vergleich der OCT-Untersuchungen im frühen Zeitraum von ca. 1 - 3 Monaten nach Stentimplantation Folgendes berichtet: Die Raten an uncovered Struts lagen für BMS bei 0,1 - 10,9 %, für Sirolimus-Eluting Stents bei 8,6 – 15 %, für Zotarolimus-Eluting Stents bei 0,1 - 15,2 % (bzw. 18 %) und für Everolimus-Eluting Stents bei 4,7 - 23,3 % (bzw. 47,7 %). [89]

Die Uncovered-Raten der verschiedenen metallischen Stents überstiegen also in diesem Fall die Uncovered-Rate des hier untersuchten bioreorbierbaren Stents; der BVS war bereits zu diesem frühen Zeitpunkt suffizienter in die Gefäßwand eingewachsen.

In Zusammenschau machen die Beobachtungen bzgl. vergleichbarer früher Stentstreben-Endothelialisierung nach BVS- und DES-Implantation sowie reduzierter Uncovered-Rate bei Verwendung eines BVS die oben erwähnte Theorie über mangelnde Endothelialisierung als Thrombogenitätsfaktor in unserem Falle folglich eher unwahrscheinlich.

Nicht näher untersucht im Rahmen unserer Studie wurde hingegen der Faktor der Gewebebeschaffenheit des behandelten Gefäßabschnittes. Es ist davon auszugehen, dass es sich bei der Qualität des Gewebes eher um Fibrin handelt und noch nicht um differenzierte Neointima, worauf späte Stentthrombosen hindeuten [83]. Diesbezüglich wären weiterführende Untersuchungen angezeigt, welche sich ausführlich mit Kalzifikationen oder Plaquebeschaffenheit und deren Auswirkungen auf die Thrombogenität im frühen intravaskulären Heilungsprozess widmen.

5.2 Vergleich von ACS und SAP

Untersuchungen, die ebenfalls den intravaskulären Heilungsprozess mittels intrakoronarer Bildgebung beleuchtet haben, konnten vergleichbare Heilungsmuster bei

BVS und DES sechs bzw. zwölf Monate nach Implantation feststellen [65, 66]. Im Rahmen der randomisierten TROFI II Studie wurden bei der OCT-Untersuchung sechs Monate nach Stent-Implantation bei STEMI-Patienten keine Unterschiede bzgl. neointimaler Gewebedicke (BVS $0,11 \pm 0,03$ mm vs. EES $0,09 \pm 0,03$ mm) bzw. Uncovered-Strut-Rate (BVS 0,5 % vs. EES 0,6 %) hinsichtlich der beiden Stents (EES als Unterform von DES) gefunden [65]. Ähnliche Beobachtungen konnten 2011 auch Gomez-Lara et al. bei der Behandlung stabiler und klinisch instabiler Angina pectoris berichten: In der OCT-Untersuchung ein Jahr nach Stentimplantation betrug die mittlere neointimale Gewebssdicke $0,14 \pm 0,07$ mm bei Absorb-Stents und $0,12 \pm 0,05$ mm bei Everolimus-Eluting Stents (EES) ($p = 0,82$), während die Uncovered-Strut-Rate 4,5 % bei BVS und 5,3 % bei EES betrug [66]. Die abweichenden Zahlenwerte bezüglich der uncovered Struts in diesen Studien liegen möglicherweise in unterschiedlichen OCT-Messzeitpunkten und verschiedenen Messmethodiken begründet – eventuell weisen sie aber auch auf unterschiedliche Heilungsmuster nach bioresorbierbarer Stentimplantation zwischen ACS-Patienten und stabiler Angina pectoris hin.

Histopathologische Studien in Kombination mit intravaskulären bildgebenden Verfahren (OCT/IVUS) konnten aufzeigen, dass artherosklerotische Plaques bei ACS-Patienten verglichen mit Plaques bei SAP-Patienten signifikant häufiger als sogenannte TCFAs (thin-cap fibroatheroms) also als dünn-bedeckte Fibroatherome auftreten. Diese wiesen im Vergleich zu entsprechenden Läsionen bei SAP-Patienten vermehrt nekrotisierte Plaqueareale und eine geringere Menge an fibro-fettigem/lipidhaltigem Plaquematerial auf [90-92]. Shaw et al. berichteten 2015 über den signifikanten Einfluss von Plaque-Beschaffenheit und -Morphologie bei der BVS-Positionierung und Implantation: Je größer der kalzifizierte Anteil im Plaque desto asymmetrischer entfaltete sich der Stent [79]. 2012 berichteten Brugaletta et al. über ausgeprägtere Exzentrizität im Stentquerschnitt bei Anwesenheit von Kalzium im Plaque als bei nicht-kalzifizierten Plaques. Dazu ermittelten sie u.a. den sogenannten Exzentrizitätsindex, wobei ein theoretisch optimal kreisförmiger Stentquerschnitt einen Exzentrizitätsindex von 1 aufweisen würde. Ein geringerer Exzentrizitätsindex bedeutet einen eher ovalen als kreisförmigen Querschnitt. Die Beobachtungen bezogen sich sowohl auf BVS als auch auf DES (Eccentricity index BVS $0,82 \pm 0,09$ (kalzifiziert) vs. $0,87 \pm 0,08$, $p < 0,01$; DES $0,89 \pm 0,04$ (kalzifiziert) vs. $0,92 \pm 0,04$; $p < 0,01$), wobei sich der DES im direkten Vergleich sozusagen geringfügig besser entfalten konnte als der bioresorbierbare Stent [93]. Dieser Umstand kann als potenzieller Ausdruck der hohen Radialkräfte der

DES gewertet werden, welche der Wandstarre und den Rückstellkräften in kalzifizierten Läsionen entgegenwirken und zusammen mit dem ausgeprägten Form-Anpassungsvermögen der DES eine optimale Entfaltung erlauben [81].

Bei der hier zu Grunde liegenden Studie wurde weder ein Unterschied bzgl. der Gewebemenge oberhalb der Struts noch bzgl. der prozentualen Uncovered-Strut-Raten zwischen ACS- und SAP-Patienten beobachtet. Protruding bzw. malapposed Struts allerdings wurden bei SAP-Patienten häufiger klassifiziert als bei ACS-Patienten, 4,38 % vs. 1,26 % (protruding) bzw. 2,48 % vs. 0,39 % (malapposed). Im Gegensatz dazu konnten Giblett et al. 2016 bei der 3-Monats-Untersuchung nach BVS-Implantation eine höhere Uncovered-Strut-Rate und geringeres neointimales Wachstum bei ACS- gegenüber SAP-Patienten aufzeigen [94]. Diese von unserer Studie abweichende Beobachtung könnte beispielsweise in verschiedenen prozeduralen Abläufen der nachfolgenden Antikoagulation oder auch der Auswahl der Stentgröße begründet sein.

Bei Betrachtung metallischer Drug-Eluting Stents im 9-Monats bzw. 5-Jahres-Follow-Up stellten sich folgende Ergebnisse dar: In mehrfachen Untersuchungen konnte ein höherer Anteil an malapposed, uncovered und protruding Struts sowie ein häufigeres Auftreten von unvollständiger Stentanlage, verspäteter Endothelialisierung und eine verzögerte Einheilung im Bereich der Gefäßläsionen bei ACS- (bzw. STEMI)-Patienten gegenüber (stabiler) AP-Patienten beobachtet werden [92, 95, 96].

Die qualitativ-bemessenen Werte bzgl. metallischer DES und den im Rahmen unserer Studie getesteten BVS scheinen sich dahingehend zu unterscheiden, dass die DES eine bessere Einheilung bei SAP- im Vergleich zu ACS-Patienten aufweisen – in unserer Studie gab es keinen Vorteil zwischen beiden Gruppen, bzw. lag dieser auf Seiten der ACS-Patienten. Dies mag durch unterschiedliche OCT-Follow-Up-Zeiträume begründet sein oder selbstverständlich auch durch die unterschiedlichen Materialien und Kräfte der verwendeten Stents (s.o.) sowie deren jeweilige Anpassung an das Gewebe. Welche Ursachen dieser Beobachtung jedoch genau zu Grunde liegen, kann an dieser Stelle nur vermutet werden. Hierbei wären zukünftige Studien mit großen Patientenkollektiven, einheitlichen OCT-Messzeitpunkten, vergleichbaren prozeduralen Aspekten und Einschluss diverser Stents (metallisch und bioresorbierbar) von großem Interesse.

5.3 Klinische Relevanz

Der Einfluss der primären Manifestation der Koronaren Herzerkrankung, in diesem Fall SAP oder ACS, auf das klinische Ergebnis nach BVS-Implantation wurde im Zuge dieser Studie nicht untersucht und würde auch über deren Rahmen hinausgehen. Neben dem klinischen Erscheinungsbild liegen weitere entscheidende Faktoren mit Einfluss auf das klinische Ergebnis vor. Studien aus dem Jahr 2016 weisen auf die tragende Rolle der prozeduralen Gesichtspunkte bei der Stentimplantation hin: Die in Kapitel 5.1 hohe Komplikationsrate der Stentthrombose beispielsweise konnte mit einer intensivierten Implantationstechnik suffizient gesenkt werden [97]. Hierbei nicht minder interessant ist auch der prozedurale Aspekt der Asymmetrie des Stents nach seiner Implantation im Gefäß: Die BVS-Implantation war verglichen mit der DES-Implantation gehäuft mit asymmetrisch und exzentrisch verformten Stents assoziiert, wobei postprozedurale Asymmetrie einen unabhängigen Risikofaktor für Herztod, Herzinfarkt oder Revaskularisationseingriffe darstellt [98].

Der in unserer Studie beobachtete Healing-Score im Kollektiv der ACS-Patienten ($1,87 \pm 1,67$) sechs bis acht Wochen nach BVS-Implantation ist vergleichbar mit den Messwerten im Rahmen der TROFI-II Studie sechs Monate nach BVS-Implantation ($1,74 \pm 2,39$) und DES-Implantation ($2,80 \pm 4,44$, *Pnon-inferiory* $< 0,001$) bei STEMI-Patienten, wobei ein vergleichbarer Heilungsprozess nach BVS- und DES-Implantation beobachtet wurde [65]. Ein anderweitiger nicht-randomisierter Vergleich der Einheilungsmuster beider Stent-Entitäten zu einem späteren Zeitpunkt (ein-Jahres-Follow-Up) bei Patienten mit stabiler bzw. instabiler Angina pectoris zeigte ebenso vergleichbare neointimale Reaktionen auf, jedoch wurden hierbei häufiger intraluminal Substrate nach BVS- (in 12,9 % der Läsionen) als nach DES-Implantation (0 % der Läsionen) beobachtet [66]. Eine Erklärung dafür liefert möglicherweise ein schlechterer Healing-Score, wie er im Rahmen unserer Studie bei den SAP-Patienten ($5,28 \pm 7,28$) gesehen wurde und dabei im erhöhten Vorkommen von protruding und malapposed Struts im Vergleich zum ACS-Kollektiv begründet war.

Die Persistenz von uncovered Struts, Strut-Malapposition, -Protrusion, koronaren Evaginationen und Aneurysmen wurde nach DES- und BVS-Implantation berichtet und dient womöglich als Erklärung für späte Stent-Thrombosen durch Störung des laminaren koronaren Blutflusses. [80, 99, 100]

Die Beobachtungen, die wir im Zuge unserer Studie machen konnten, deuten auf eine schwächere mechanische Effektivität des bioresorbierbaren Stents bei Läsionen stabiler Angina pectoris hin, wohingegen sich das Ausmaß der Neointima auf den Stentstreben bei SAP- und ACS-Patienten nicht unterscheidet.

Die Untersuchung des klinischen Outcomes nach Implantation von bioresorbierbaren Stents im Rahmen der Vergleichsgruppen SAP- und ACS-Patienten wäre von höchstem klinischen Interesse und obliegt zukünftigen großen randomisierten Studien, die dediziert auf das klinische Ergebnis in den Untersuchungskollektiven eingehen.

5.4 Zusammenführung

Unabhängig von der klinischen Manifestation der KHK (SAP oder ACS) wurde sechs bis acht Wochen nach BVS Implantation eine nahezu vollständige Endothelialisierung der Stentstreben und somit das Einwachsen des Stents in die Gefäßwand beobachtet. Beide Vergleichsgruppen zeigten ähnliche Ergebnisse bzgl. neointimaler Gewebsneubildung über den Stentstreben. Die Behandlung ACS-bedingter Läsionen war jedoch mit besserem Healing-Score assoziiert als die Behandlung SAP-bedingter Läsionen. Inwiefern sich diese Beobachtungen auf das klinische Ergebnis der Patienten auswirken, müssen weiterführende randomisierte Studien zeigen.

5.5 Limitierung

Obwohl die der Dissertation zu Grunde liegende Studie als erste über den frühen Heilungsprozess nach BVS-Implantation berichtet, wurde keine Baseline- oder spätere Follow-Up-OCT-Untersuchung durchgeführt. Ein Referenzbezug im OCT stellte folglich keinen zeitlichen Vergleich, sondern vielmehr eine extrapolierte räumliche Gegenüberstellung dar, vgl. Kapitel 3.4.1. Aufgrund der letztlich limitierten Fallzahlen muss die bessere Performance des BVS bezüglich des intravaskulären Heilungsprozesses bei ACS-Läsionen gegenüber SAP-Läsionen mit Vorsicht betrachtet werden und hat einen Hypothesen generierenden Charakter. Um diese weiter zu untermauern werden jedoch weitere, umfassendere und randomisierte Studien benötigt.

VI. Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund der großen Relevanz kardiovaskulärer Erkrankungen stellen Untersuchungen bzgl. deren Diagnostik und Therapie Grundbausteine für eine notwendige Weiterentwicklung dar. Die interventionelle Therapie verengter Herzkranzgefäße erlaubt mittlerweile den Einsatz selbst resorbierbarer Stents. Obwohl bereits einige Studien über den späten Einheilungsprozess berichten, existieren kaum Daten über das frühe Einheilungsmuster des BVS in die Gefäßwand bzw. über einen Vergleich dessen bei unterschiedlicher Manifestation der KHK.

Im Rahmen der Dissertationsstudie wurden 26 Patienten untersucht, die eine BVS-Implantation und ca. sieben Wochen darauf eine Verlaufs-OCT-Untersuchung erhielten. Die implantierten bioresorbierbaren Stents wiesen im Durchschnitt einen Diameter von $3,1 \pm 0,4$ mm und Länge von $20,4 \pm 5,8$ mm auf. Insgesamt wurden 16 BVS (17166 Struts) bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) und 17 BVS (23045 Struts) bei Patienten mit stabiler Angina pectoris (SAP) qualitativ und quantitativ analysiert. Zum Zeitpunkt der Verlaufs-OCT betrug die Rate an uncovered BVS-Struts sowohl im gesamten Kollektiv als auch in beiden Vergleichsgruppen jeweils weniger als 1 %. Numerisch größere Anteile an protruding (ACS $1,3 \pm 2,8$ %; SAP $4,4 \pm 6,6$ %; $p = 0,08$) und malapposed (ACS $0,4 \pm 0,5$ %; SAP $2,5 \pm 5,7$ %; $p = 0,15$) BVS-Struts konnten bei SAP-Patienten beobachtet werden. Ferner trat ein numerisch besserer Healing-Score bei ACS-Patienten ($1,87 \pm 1,67$) im Vergleich zu SAP-Patienten ($5,28 \pm 7,28$) auf ($p = 0,08$). Hinsichtlich quantitativer OCT-Messungen lagen nur geringfügige Unterschiede zwischen beiden Vergleichsgruppen vor: Die mittlere neointimale Gewebedicke über der einzelnen Stentstrebe (ACS $0,09 \pm 0,02$ mm vs. SAP $0,09 \pm 0,01$ mm; $p = 0,86$) und prozentuale Stenosierung der Lumenfläche zeigten sich vergleichbar (ACS $24,2 \pm 16,7$ %; SAP $22,3 \pm 22,0$ %; $p = 0,78$).

Unabhängig von der klinischen Untersuchungsgruppe konnte bereits früh nach BVS-Implantation eine nahezu vollständige Endothelialisierung des Stents ohne Thromben in der OCT beobachtet werden. Der Healing-Score der ACS-Patienten war jedoch dem der SAP-Patienten überlegen.

VII. Literaturverzeichnis

1. Gomez-Lara, J., et al., *A comparative assessment by optical coherence tomography of the performance of the first and second generation of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds*. Eur Heart J, 2011. **32**(3): p. 294-304.
2. Baquet, M., et al., *Impact of Clinical Presentation on Early Vascular Healing After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation*. J Interv Cardiol, 2017. **30**(1): p. 16-23.
3. Task Force, M., et al., *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2013. **34**(38): p. 2949-3003.
4. Authors/Task Force, m., et al., *2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*. Eur Heart J, 2014. **35**(37): p. 2541-619.
5. Erbel, R., et al., *Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial*. Lancet, 2007. **369**(9576): p. 1869-75.
6. Terumo Deutschland GmbH Marketing, *Lunawave® - Discover new dimensions*. 2017, Terumo Deutschland GmbH, Marketing: Ludwig-Erhard-Straße 6, D-65760 Eschborn.
7. Boston Scientific Corporation or its affiliates. *REBEL™ Platinum Chromium Coronary Stent System*. 2016 [cited 2016 16/12/2016]; Available from: <http://www.bostonscientific.com/en-US/products/stents--coronary/rebel-platinum-chromium-coronary-stent-system.html>.
8. Abbott Vascular Deutschland GmbH, *Absorb BVS* 2017, Abbott Vascular Deutschland GmbH, Marketing Communication D-A-CH: Sitz der Gesellschaft: Wiesbaden - Registergericht: AG Wiesbaden HRB 22669, Betriebsstätte Wetzlar, Schanzenfeldstrasse 2, D-35578 Wetzlar.
9. Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, and A.d.W.M. Fachgesellschaften, *Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK*. 2014.

VII. Literaturverzeichnis

10. (Destatis), S.B. *Todesursachen nach Krankheitsarten 2015*. 2017 [cited 2017 16/03/2017]; Available from:
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Todesursachen.html>
https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/01/PD17_022_232.html.
11. Britannica, T.E.o.E. *atherosclerosis*. Encyclopædia Britannica 2007 / 2010 [cited 2017 April 10, 2017]; Available from:
<https://www.britannica.com/science/atherosclerosis>
<https://www.britannica.com/media/full/40908/95216>
<https://www.britannica.com/media/full/40908/95216>.
12. Jung, K.Y. and T.S. Kang, *A Case of Acute Myocardial Infarction With ST-Segment Elevation in a Lead Augmented Right Vector Caused by a Left Main Coronary Artery Vasospasm*. Korean Circ J, 2012. **42**(1): p. 50-3.
13. Bezerra, H.G., et al., *Intracoronary optical coherence tomography: a comprehensive review clinical and research applications*. JACC Cardiovasc Interv, 2009. **2**(11): p. 1035-46.
14. Wikipedia. *Optische Kohärenztomographie*. [cited 2016 21/12/2016]; Available from:
https://de.wikipedia.org/wiki/Optische_Koh%C3%A4renztomografie.
15. Gosswald, A., et al., *Prevalence of myocardial infarction and coronary heart disease in adults aged 40-79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013. **56**(5-6): p. 650-5.
16. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2012. **380**(9859): p. 2095-128.
17. Böcker, W., *Pathologie mit rund 150 Tabellen*. 5., vollst. überarb. Aufl. ed. 2012, München: Elsevier, Urban & Fischer. XXVI, 1064 S.
18. Herold, G., *Innere Medizin unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis ; eine vorlesungsorientierte Darstellung*. 2013, Köln: G. Herold.
19. Fauci, A.S., *Harrison's principles of internal medicine*. 17. ed. ed. 2008, New York [u.a.]: McGraw-Hill. Getr. Zählung.
20. Assmann, G., P. Cullen, and H. Schulte, *Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study*. Circulation, 2002. **105**(3): p. 310-5.
21. Arastéh, K., *Innere Medizin*. 3., überarb. Aufl. ed. 2013, Stuttgart: Thieme. 1516 S.

22. Ibanez, B., et al., *2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2018. **39**(2): p. 119-177.
23. Roffi, M., et al., *2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2016. **37**(3): p. 267-315.
24. Windecker, S., et al., *Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis*. BMJ, 2014. **348**: p. g3859.
25. Schömig, A., et al., *A meta-analysis of 17 randomized trials of a percutaneous coronary intervention-based strategy in patients with stable coronary artery disease*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(11): p. 894-904.
26. Pschyrembel, W., *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch online*. 2013, de Gruyter: Berlin [u.a.].
27. Wieneke, H., et al., *[Coronary stents. From a simple idea to a medical high-tech device]*. Med Klin (Munich), 2005. **100**(8): p. 505-11.
28. Ambekar, S. and A. Nanda, *Charles Stent and the mystery behind the word "stent"*. J Neurosurg, 2013. **119**(3): p. 774-7.
29. Mitra, A.K. and D.K. Agrawal, *In stent restenosis: bane of the stent era*. J Clin Pathol, 2006. **59**(3): p. 232-9.
30. Denes, L., L. Entz, and V. Jancsik, *Restenosis and therapy*. Int J Vasc Med, 2012. **2012**: p. 406236.
31. Komiyama, H., et al., *Neoatherosclerosis: Coronary stents seal atherosclerotic lesions but result in making a new problem of atherosclerosis*. World J Cardiol, 2015. **7**(11): p. 776-83.
32. Mauri, L., E.J. Orav, and R.E. Kuntz, *Late loss in lumen diameter and binary restenosis for drug-eluting stent comparison*. Circulation, 2005. **111**(25): p. 3435-42.
33. Jorge, C. and C. Dubois, *Clinical utility of platinum chromium bare-metal stents in coronary heart disease*. Med Devices (Auckl), 2015. **8**: p. 359-67.
34. Meraj, P.M., R. Jauhar, and A. Singh, *Bare Metal Stents Versus Drug Eluting Stents: Where Do We Stand in 2015?* Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2015. **17**(8): p. 393.
35. Kastrati, A., et al., *Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial*. Circulation, 2001. **103**(23): p. 2816-21.

36. Simard, T., et al., *The evolution of coronary stents: a brief review*. Can J Cardiol, 2014. **30**(1): p. 35-45.
37. Morice, M.C., et al., *A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization*. N Engl J Med, 2002. **346**(23): p. 1773-80.
38. Sousa, J.E., et al., *Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study*. Circulation, 2001. **103**(2): p. 192-5.
39. Sousa, J.E., P.W. Serruys, and M.A. Costa, *New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part I*. Circulation, 2003. **107**(17): p. 2274-9.
40. Antonsen, L., et al., *Outcomes after revascularisation with everolimus- and sirolimus-eluting stents in patients with acute coronary syndromes and stable angina pectoris: a substudy of the SORT OUT IV trial*. 2014(1969-6213 (Electronic)).
41. Sarno, G., et al., *Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR)*. Eur Heart J, 2012. **33**(5): p. 606-13.
42. Räber, L. and S. WIndecker. *Medikamentös beschichtete Stents der 2. Generation: Langzeitergebnisse der LESSON-I-Studie*. 2010 [cited 2015 09/04/2015]; Available from: <http://kardiologie-gefaessmedizin.universimed.com/artikel/medikament%C3%B6s-beschichtete-stents-der-2-generation-langzeitergebnisse>.
43. Ormiston, J.A., et al., *First serial assessment at 6 months and 2 years of the second generation of absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study*. Circ Cardiovasc Interv, 2012. **5**(5): p. 620-32.
44. Tamai, H., et al., *A Biodegradable Poly-L-lactic Acid Coronary Stent in the Porcine Coronary Artery*. Journal of Interventional Cardiology, 1999. **12**(6): p. 443-450.
45. Serruys, P.W., et al., *Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12-month clinical and imaging outcomes*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(15): p. 1578-88.
46. Voigtländer, T., H. Eggebrecht, and A. Schmermund, *Interventionelle Koronartherapie: Wenn sich Stents - gewollt - langsam auflösen*. Deutsches Ärzteblatt International, 2014. **111**(39): p. 24-29.
47. Ormiston, J.A., M.W. Webster, and G. Armstrong, *First-in-human implantation of a fully bioabsorbable drug-eluting stent: the BVS poly-L-lactic acid everolimus-eluting coronary stent*. Catheter Cardiovasc Interv, 2007. **69**(1): p. 128-31.

48. Onuma, Y., et al., *Three-year results of clinical follow-up after a bioresorbable everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial*. EuroIntervention, 2010. **6**(4): p. 447-53.
49. Serruys, P.W., et al., *Dynamics of vessel wall changes following the implantation of the absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study at 6, 12, 24 and 36 months*. EuroIntervention, 2014. **9**(11): p. 1271-84.
50. Capodanno, D., et al., *Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry*. EuroIntervention, 2015. **10**(10): p. 1144-53.
51. Serruys, P.W., et al., *A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial*. Lancet, 2015. **385**(9962): p. 43-54.
52. Brugaletta, S., et al., *Absorb bioresorbable vascular scaffold versus everolimus-eluting metallic stent in ST-segment elevation myocardial infarction: 1-year results of a propensity score matching comparison: the BVS-EXAMINATION Study (bioresorbable vascular scaffold-a clinical evaluation of everolimus eluting coronary stents in the treatment of patients with ST-segment elevation myocardial infarction)*. JACC Cardiovasc Interv, 2015. **8**(1 Pt B): p. 189-97.
53. Cassese, S., et al., *Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents: a meta-analysis of randomised controlled trials*. Lancet, 2016. **387**(10018): p. 537-44.
54. Serruys, P.W., et al., *Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial*. The Lancet, 2016. **388**(10059): p. 2479-2491.
55. Wykrzykowska, J.J., et al., *Bioresorbable Scaffolds versus Metallic Stents in Routine PCI*. N Engl J Med, 2017. **376**(24): p. 2319-2328.
56. Kereiakes, D.J., et al., *3-Year Clinical Outcomes With Everolimus-Eluting Bioresorbable Coronary Scaffolds: The ABSORB III Trial*. J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(23): p. 2852-2862.
57. Mrevlje, B., et al., *Intravaskuläre Bildgebung bei akutem Koronarsyndrom*. Der Kardiologe, 2015. **9**(1): p. 47-53.
58. Rieber, S., *Optische Kohärenztomographie zur Charakterisierung der koronaren Atherosklerose - experimentelle Evaluation einer neuen Methode ex vivo -*. 2008.
59. Nissen, S.E. and P. Yock, *Intravascular ultrasound: novel pathophysiological insights and current clinical applications*. Circulation, 2001. **103**(4): p. 604-16.

60. Low, A.F., et al., *Technology Insight: optical coherence tomography--current status and future development*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2006. **3**(3): p. 154-62; quiz 172.
61. Prati, F., et al., *Expert review document on methodology, terminology, and clinical applications of optical coherence tomography: physical principles, methodology of image acquisition, and clinical application for assessment of coronary arteries and atherosclerosis*. Eur Heart J, 2010. **31**(4): p. 401-15.
62. Stamper, D., N.J. Weissman, and M. Brezinski, *Plaque characterization with optical coherence tomography*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(8 Suppl): p. C69-79.
63. MacNeill, B.D., et al., *Intravascular modalities for detection of vulnerable plaque: current status*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(8): p. 1333-42.
64. Barlis, P., et al., *A multicentre evaluation of the safety of intracoronary optical coherence tomography*. EuroIntervention, 2009. **5**(1): p. 90-5.
65. Sabate, M., et al., *Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial*. Eur Heart J, 2016. **37**(3): p. 229-40.
66. Gomez-Lara, J., et al., *Head-to-head comparison of the neointimal response between metallic and bioresorbable everolimus-eluting scaffolds using optical coherence tomography*. JACC Cardiovasc Interv, 2011. **4**(12): p. 1271-80.
67. Muramatsu, T., et al., *Incidence and short-term clinical outcomes of small side branch occlusion after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: an interim report of 435 patients in the ABSORB-EXTEND single-arm trial in comparison with an everolimus-eluting metallic stent in the SPIRIT first and II trials*. JACC Cardiovasc Interv, 2013. **6**(3): p. 247-57.
68. Levine, G.N., et al., *2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions*. J Am Coll Cardiol, 2011. **58**(24): p. e44-122.
69. Tearney, G.J., et al., *Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation*. J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(12): p. 1058-72.
70. Prati, F., et al., *Expert review document part 2: methodology, terminology and clinical applications of optical coherence tomography for the assessment of interventional procedures*. Eur Heart J, 2012. **33**(20): p. 2513-20.
71. Nakatani, S., et al., *Comparative analysis method of permanent metallic stents (XIENCE) and bioresorbable poly-L-lactic (PLLA) scaffolds (Absorb) on optical coherence tomography at baseline and follow-up*. EuroIntervention, 2015. **11**(6).

72. Räber, L., et al., *Arterial healing following primary PCI using the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold (Absorb BVS) versus the durable polymer everolimus-eluting metallic stent (XIENCE) in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: rationale and design of the randomised TROFI II study*. EuroIntervention, 2015. **11**(4).
73. Shawl, F.A., *Supported complex and high risk coronary angioplasty*. 1991, Boston u.a.: Kluwer Acad. Publ. XVIII, 261 S. :.
74. Puricel, S., et al., *Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds*. J Am Coll Cardiol, 2015. **65**(8): p. 791-801.
75. Kimura, T., et al., *A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan*. Eur Heart J, 2015. **36**(47): p. 3332-42.
76. Ellis, S.G., et al., *Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease*. N Engl J Med, 2015. **373**(20): p. 1905-15.
77. Abizaid, A., et al., *The ABSORB EXTEND study: preliminary report of the twelve-month clinical outcomes in the first 512 patients enrolled*. EuroIntervention, 2014.
78. Hoppmann, P., et al., *Angiographic and clinical outcomes of patients treated with everolimus-eluting bioresorbable stents in routine clinical practice: Results of the ISAR-ABSORB registry*. Catheter Cardiovasc Interv, 2015.
79. Shaw, E., et al., *The effect of coronary artery plaque composition, morphology and burden on Absorb bioresorbable vascular scaffold expansion and eccentricity - A detailed analysis with optical coherence tomography*. Int J Cardiol, 2015. **184**: p. 230-6.
80. Guagliumi, G., et al., *Examination of the in vivo mechanisms of late drug-eluting stent thrombosis: findings from optical coherence tomography and intravascular ultrasound imaging*. JACC Cardiovasc Interv, 2012. **5**(1): p. 12-20.
81. Mattesini, A., et al., *ABSORB biodegradable stents versus second-generation metal stents: a comparison study of 100 complex lesions treated under OCT guidance*. JACC Cardiovasc Interv, 2014. **7**(7): p. 741-50.
82. Dalos, D., et al., *Mechanical properties of the everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold compared to the metallic everolimus-eluting stent*. BMC Cardiovasc Disord, 2016. **16**: p. 104.
83. Räber, L., et al., *Very Late Scaffold Thrombosis: Intracoronary Imaging and Histopathological and Spectroscopic Findings*. J Am Coll Cardiol, 2015. **66**(17): p. 1901-14.
84. Kolandaivelu, K., et al., *Stent thrombogenicity early in high-risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer-drug coatings*. Circulation, 2011. **123**(13): p. 1400-9.

85. Kim, S., et al., *Comparison of early strut coverage between zotarolimus- and everolimus-eluting stents using optical coherence tomography*. Am J Cardiol, 2013. **111**(1): p. 1-5.
86. Kim, B.K., et al., *Optical coherence tomography analysis of strut coverage in biolimus- and sirolimus-eluting stents: 3-month and 12-month serial follow-up*. Int J Cardiol, 2013. **168**(5): p. 4617-23.
87. Kim, S.J., et al., *Comparison of zotarolimus-eluting stent and everolimus-eluting stent for vascular healing response: serial 3-month and 12-month optical coherence tomography study*. Coron Artery Dis, 2013. **24**(5): p. 431-9.
88. Xie, Y., et al., *Comparison of neointimal coverage by optical coherence tomography of a sirolimus-eluting stent versus a bare-metal stent three months after implantation*. Am J Cardiol, 2008. **102**(1): p. 27-31.
89. Lee, K.S., et al., *Temporal Trends in Strut-Level Optical Coherence Tomography Evaluation of Coronary Stent Coverage: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Catheter Cardiovasc Interv, 2015.
90. Narula, J., et al., *Histopathologic characteristics of atherosclerotic coronary disease and implications of the findings for the invasive and noninvasive detection of vulnerable plaques*. J Am Coll Cardiol, 2013. **61**(10): p. 1041-51.
91. Hong, M.K., et al., *Comparison of virtual histology to intravascular ultrasound of culprit coronary lesions in acute coronary syndrome and target coronary lesions in stable angina pectoris*. Am J Cardiol, 2007. **100**(6): p. 953-9.
92. Kubo, T., et al., *Comparison of vascular response after sirolimus-eluting stent implantation between patients with unstable and stable angina pectoris: a serial optical coherence tomography study*. JACC Cardiovasc Imaging, 2008. **1**(4): p. 475-84.
93. Brugaletta, S., et al., *Comparison of in vivo eccentricity and symmetry indices between metallic stents and bioresorbable vascular scaffolds: insights from the ABSORB and SPIRIT trials*. Catheter Cardiovasc Interv, 2012. **79**(2): p. 219-28.
94. Giblett, J.P., et al., *Implantation of bioresorbable vascular scaffolds following acute coronary syndrome is associated with reduced early neointimal growth and strut coverage*. EuroIntervention, 2016. **12**(6): p. 724-33.
95. Gonzalo, N., et al., *Incomplete stent apposition and delayed tissue coverage are more frequent in drug-eluting stents implanted during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction than in drug-eluting stents implanted for stable/unstable angina: insights from optical coherence tomography*. JACC Cardiovasc Interv, 2009. **2**(5): p. 445-52.
96. Räber, L., et al., *Differential healing response attributed to culprit lesions of patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery after implantation of drug-eluting stents: an optical coherence tomography study*. Int J Cardiol, 2014. **173**(2): p. 259-67.

97. Puricel, S., et al., *Bioresorbable Coronary Scaffold Thrombosis: Multicenter Comprehensive Analysis of Clinical Presentation, Mechanisms, and Predictors*. J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(8): p. 921-31.
98. Suwannasom, P., et al., *The Impact of Post-Procedural Asymmetry, Expansion, and Eccentricity of Bioresorbable Everolimus-Eluting Scaffold and Metallic Everolimus-Eluting Stent on Clinical Outcomes in the ABSORB II Trial*. JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(12): p. 1231-42.
99. Radu, M.D., et al., *Coronary evaginations are associated with positive vessel remodelling and are nearly absent following implantation of newer-generation drug-eluting stents: an optical coherence tomography and intravascular ultrasound study*. Eur Heart J, 2014. **35**(12): p. 795-807.
100. Gori, T., et al., *Coronary evaginations and peri-scaffold aneurysms following implantation of bioresorbable scaffolds: incidence, outcome, and optical coherence tomography analysis of possible mechanisms*. Eur Heart J, 2015.

VIII. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank an alle richten, die mir die Entstehung dieser Arbeit ermöglicht haben.

Ich bedanke mich sehr herzlich bei meiner Doktormutter, Frau Prof. Dr. med. Julinda Mehilli, Leitende Oberärztin der Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Überlassung des spannenden Themas und die stetige wissenschaftliche Unterstützung zur Fertigstellung meiner Dissertation in ihrer Arbeitsgruppe.

Ganz besonders großer Dank gilt an dieser Stelle meinem Betreuer Herrn Dr. med. Moritz Baquet, der mich mit zahlreichen fachlichen Anregungen, persönlicher Empathie und fortwährender Motivation die Hürden dieser Dissertation meistern ließ.

Des Weiteren möchte ich mich herzlichst bei meinem Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Brenner für die hervorragende Einführung ins Thema und die stetig hilfreichen Ratschläge im Rahmen dieser Arbeit bedanken.

Außerdem sei der gesamten Arbeitsgruppe für die freundliche Atmosphäre und die umfangreiche Unterstützung gedankt.

Im Rahmen der Dissertation erhielt ich eine Förderung in Form eines Stipendiums von der Rudolph und Brigitte Zenner-Stiftung, für das ich mich an dieser Stelle bedanken möchte.

Nicht zuletzt gilt mein Dank außerdem meiner lieben Familie und meinen Freunden, die mich stets und bei allem unterstützt und ohne die eine Durchführung dieser Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

IX. Lebenslauf

Ein ausführlicher Lebenslauf – wie in der beim Promotionsbüro primär eingereichten Version der Dissertation – wurde im Rahmen dieses öffentlich zugänglichen Exemplars entfernt.

Persönliche Angaben:

Name: Maximilian Wenzler

Publikation:

Baquet, M., Brenner, C., **Wenzler, M.**, Eickhoff, M., David, J., Brunner, S., Theiss, H., Massberg, S., Guagliumi, G., Mehilli, J. *Impact of Clinical Presentation on Early Vascular Healing After Bioresorbable Vascular Scaffold Implantation*. J Interv Cardiol, 2016.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen dieser Publikation veröffentlicht.

X. Eidesstattliche Versicherung

Wenzler, Maximilian

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Einfluss der klinischen Manifestation der koronaren Herzerkrankung auf den
frühen intravaskulären Heilungsprozess nach Implantation von bioresorbierbaren
Koronarstents**

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient
und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind,
als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle
einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in
ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades
eingereicht wurde.

München, den 12. April 2019

Maximilian Wenzler